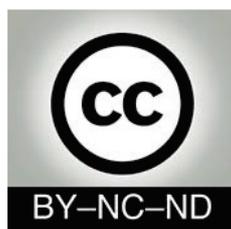




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



Faculté de Médecine et de Maïeutique
Lyon Sud - Charles-Mérieux

Université Claude Bernard – Lyon 1
Faculté de Médecine et de Maïeutique – Lyon Sud

ANNÉE 2019 N°129

**Revue systématique des effets indésirables dans les essais cliniques
randomisés évaluant les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire**

*A systematic review of adverse events in randomized trials assessing
immune checkpoint inhibitors*

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 19 juin 2019
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Patrick Arnaud-Coffin

Né le 22 juin 1990

A Gleizé (69)

Sous la direction du Dr Julien Péron

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2018-2019

Président de l'Université

Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales

Pierre COCHAT

Directeur Général des Services

Damien VERHAEGUE

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST

Doyen : Gilles RODE

UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE
LYON SUD - CHARLES MERIEUX

Doyen : Carole BURILLON

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES (ISPB)

Directeur : Christine VINCIGUERRA

UFR D'ODONTOLOGIE

Doyen : Dominique SEUX

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE
READAPTATION (ISTR)

Directeur : Xavier PERROT

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE
DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE

Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Directeur : Fabien DE MARCHI

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)

Directeur : Yannick VANPOULLE

POLYTECH LYON

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1

Directeur : Christophe VITON

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES
ET ASSURANCES (ISFA)

Directeur : Nicolas LEBOISNE

OBSERVATOIRE DE LYON

Directeur : Isabelle DANIEL

ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT
ET DE L'EDUCATION (ESPE)

Directeur Alain MOUGNIOTTE

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition - Endocrinologie
LAVILLE Maurice	Thérapeutique - Néphrologie
LINA Gérard	Bactériologie
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MION François	Physiologie
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R.L
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LANTELME Pierre	Cardiologie

LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
PAPAREL Philippe	Urologie
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RUFFION Alain	Urologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrie
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie
BELOT Alexandre	Pédiatrie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
CHO Tae-hee	Neurologie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FRANCO Patricia	Physiologie - Pédiatrie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cell.
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique.,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
REIX Philippe	Pédiatrie -
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence
THAI-VAN Hung	Physiologies - ORL
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire

WALLON Martine
WALTER Thomas
YOU Benoît

Parasitologie mycologie
Gastroentérologie – Hépatologie
Cancérologie

PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National

PIERRE Bernard

Cardiologie

PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

BOUSSAGEON Rémy
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
PERDRIX Corinne

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique
CALLET-BAUCHU Evelyne
DIJOURD Frédérique
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline
MASSIGNON Denis
RABODONIRINA Meja
VAN GANSE Eric

Biochimie et Biologie moléculaire
Hématologie ; Transfusion
Anatomie et Cytologie pathologiques
Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
Hématologie – Transfusion
Parasitologie et Mycologie
Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline
COURY LUCAS Fabienne
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam
DESESTRET Virginie
FRIGGERI Arnaud
DUMITRESCU BORNE Oana
GISCARD D'ESTAING Sandrine
LOPEZ Jonathan
MAUDUIT Claire
MILLAT Gilles
PERROT Xavier
PONCET Delphine
RASIGADE Jean-Philippe
NOSBAUM ép ROSSIGNOL Audrey
SUJOBERT Pierre
VALOUR Florent
VUILLEROT Carole

Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière.
Rhumatologie
Anatomie et cytologie pathologiques
Cytologie – Histologie
Anesthésiologie
Bactériologie Virologie
Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie – Histologie
Biochimie et Biologie moléculaire
Physiologie - Neurologie
Biochimie, Biologie cellulaire
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
Immunologie
Hématologie - Transfusion
Mal infect.
Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne - Gériatrie
KOPPE Laetitia	Néphrologie
PETER DEREK	Physiologie - Neurologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie
SKANJETI Andréa	Biophysique. Médecine nucléaire.
SUBTIL Fabien	Bio statistiques
VISTE Anthony	Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

SUPPER Irène

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy	Physiologie
BERLAND Michel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CARRET Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie; Hygiène hospitalière
DUBOIS Jean-Pierre	Médecine générale
LLORCA Guy	Thérapeutique
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
PACHECO Yves	Pneumologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
TEBIB Jacques	Rhumatologie

Composition du Jury

Président :

Mr le Professeur Gilles FREYER

Membres :

Mr le Professeur Stéphane DALLE
Mr le Professeur Benoit YOU
Mme le Docteur Souad ASSAAD
Mr le Docteur Julien PERON (*directeur de thèse*)
Mr le Professeur Pierre-Jean SOUQUET

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Au Président du Jury :

A Monsieur le Professeur Gilles Freyer :

Merci d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse. Votre implication pour la formation des internes et des étudiants du premier cycle de Lyon Sud est admirable. Malgré les épreuves difficiles, soyez assuré de mon soutien inconditionnel car votre engagement pour les étudiants et votre volonté d'enseigner sont pour moi exemplaires. C'est avec plaisir que je vais intégrer votre équipe dès novembre, avec je l'espère la possibilité de maintenir et de renforcer ce lien dans les années futures.

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Stéphane Dalle

Merci de votre présence au sein de ce jury. Même si l'on ne se connaît pas personnellement, nos échanges de mail dans le cadre de la réalisation de mon travail de thèse ainsi que vos cours dispensés à Lyon-Est durant mon externat resteront d'excellents souvenirs. Votre expertise dans l'utilisation et la gestion des toxicités des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est pour moi une référence.

A Monsieur le Professeur Benoit You

Merci de ton implication dans mon travail de thèse et de ta présence dans mon jury comme dans le service pour tes patients. Ta bonne humeur et ta soif de partager tes connaissances sont contagieuses. Je garde un faible particulier pour ces présentations du dimanche matin aux week-ends de l'AJORA, avec toujours une pointe d'humour et de fantaisie.

A Monsieur le Professeur Pierre-Jean Souquet

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Vous êtes devenus, par votre gentillesse et votre pragmatisme, une référence pour tous les internes d'oncologie lyonnais. Vous avez su inculquer votre esprit et votre vision à tout votre service, au sein duquel mon passage reste un des meilleurs souvenirs de mon internat. Le sourire qui se dessine sur le visage de tous ceux qui vous ont côtoyé lorsque votre nom est évoqué, mêlé à un petit haussement d'épaules caractéristique, sont une manifestation de l'affection et de tout le respect que la communauté oncologique vous porte.

A Madame le Docteur Souad Assaad

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, ta présence me paraissant indispensable en raison de ton implication dans la gestion des toxicités des immunothérapies au CLB. Ce fut un réel plaisir de partager (certes indirectement) ces 2 semestres au CLB, avec toujours un sourire bienveillant pour répondre à mes questions et me transmettre la relève pour le week-end (car oui, je n'ai fait des astreintes qu'au 2BN, le hasard fait bien les choses !).

A Monsieur le Docteur Julien Péron

Merci de m'avoir accordé ta confiance et m'avoir permis de réaliser ma thèse sous tes ordres. Ton aide précieuse et motivante ainsi que ta patience et ta disponibilité ont été des éléments majeurs pour la réussite de ce projet. Je n'oublierai pas ces bons moments passés en HJ, ce temps perdu à savoir qui était le chouchou des infirmières et qui avait la plus belle (et la plus grande) progéniture ! Ce fut vraiment un plaisir de mener ce projet à tes côtés, et j'espère que ce ne sera pas le dernier car j'ai hâte de continuer de travailler avec toi. Une mention spéciale pour tes capacités innées en « management » qui dépassent de loin cette sombre histoire d'ECG à refiler aux infirmières.

Mes remerciements s'adressent en premier lieu aux patients que j'ai rencontré et que je rencontrerai tout au long de ma carrière, ainsi qu'à leurs familles. Dans ces situations souvent difficiles, votre courage et votre détermination à traverser ces épreuves de la vie sont honorables. C'est vous qui êtes ma motivation quotidienne, et qui m'avez donné envie de faire ce métier.

A toutes les équipes que j'ai croisé au long de mon parcours, médicales ou paramédicales, merci de m'avoir accompagné durant ces 5 années enrichissantes tant médicalement qu'humainement :

Au **Dr Molin** et à tout l'équipe de l'**UJOMM**. Je n'étais qu'externe lors de mon passage chez vous, mais celui-ci a été déterminant dans mon choix de l'oncologie. Merci de m'avoir donné envie de faire cette belle spécialité !

A **la gastro de la Croix-Rousse**. Quelle entrée en matière, des patients lourds, un service souvent surchargé, mais toujours la petite voix chaleureuse du **Dr Guillet** pour me rassurer dans mes premiers pas. Merci à l'équipe de la feuée unité C et du 5A pour avoir su m'aider à devenir interne.

Aux **Drs Orfeuvre, Perrin, Dupire, Noel** et à toute l'équipe de **Fleyriat** pour ces 6 mois à vos côtés, qui furent pour moi un déclic. Quel bonheur d'être entouré de personnes bienveillantes, qui cherchent à partager leurs connaissances mais aussi leurs valeurs et leur bonne humeur ; c'est avec plaisir que je reviens dès novembre, l'histoire ne fait que commencer !

A **la radiothérapie de Lyon-Sud**, notamment au **Pr Chapet** et au **Dr Yossi**. Merci de m'avoir ouvert avec bonne humeur les portes du sous-sol, mais malheureusement (ou pas d'ailleurs), malgré toute votre bonne volonté pour me convertir, la chimiothérapie aura eu raison des Grays.

A toute l'équipe de **pneumologie du CHLS**, plus particulièrement aux **Drs Locatelli-Sanchez, Freymond, Gerinière** et **Grard**, que j'ai côtoyé plus directement en HJ et en pneumo C. Votre service est un modèle d'organisation, tant pour la prise en charge des patients que pour l'encadrement des internes, il fait bon y passer un semestre. Vous avez marqué tous les internes d'onco, pour qui le passage au « pays des bisounours » était devenu une étape quasi obligatoire ! On ne vous en veut presque pas d'avoir détourné plusieurs de nos co-internes, tant on comprend leur choix de vouloir travailler avec vous.

A **l'oncologie du CHLS**, notamment aux **Drs Tartas et Bonnin**, pour votre implication dans le service et votre bienveillance au quotidien. Au **Dr Maillet**, pour sa malice et sa sympathie ainsi qu'au **Dr Chavernoz**, pilier de l'HJ et au **Pr Trillet-Lenoir**, dont la présence dans le service est toujours appréciée. On sera amené à se revoir très bientôt !

Aux **Drs Boyle et Fléchon**, merci de m'avoir transmis votre rigueur et votre implication quotidienne pour tous vos patients. Au-delà de votre expertise, j'ai appris lors de mon passage au sein de votre groupe que lorsque tout est dit et anticipé, les situations paraissent beaucoup plus faciles à gérer. Au **Dr Guillaume Moriceau**, monté sur ressorts, parfois un peu râleur, mais toujours présent pour m'aider et déconner. Eclates toi bien à Chambéry, bichon !

A toute l'équipe **d'oncologie de l'HPJM**, merci d'avoir ouvert les portes de votre structure, ce qui m'a permis d'avoir une approche tout à fait différente du privé, et de voir que votre prise en charge des patients ne diffère en rien du public, l'optimisation des soins en plus ! Un merci tout particulier aux gastros (**Drs Artru, Desramé, Clavel et Lledo**) et aux onco med (**Drs Derbel, Beal-Ardisson et Bally**), pour les bons moments au 2D et votre envie de partager votre expérience et vos connaissances. Ce stage a été pour moi très formateur et restera un excellent souvenir, j'espère que vous poursuivrez l'expérience avec les futures générations d'internes.

Au **laboratoire de biopathologie du CLB**, merci de m'avoir ouvert en grand les portes de votre monde. Ce semestre à vos côtés m'a permis d'avoir une toute autre approche, et de comprendre vos délais et vos incertitudes diagnostiques qui sont habituellement frustrantes pour tous les oncologues médicaux. Des remerciements tout particuliers aux **Drs Serra et Jacquemus** (notamment pour leur amour des films d'auteur belges, cf Dikkenek) et au **Dr Meurgey**, pour m'avoir incrusté en RCP sarcomes.

A tous les médecins du **groupe gynéco-sarcome du CLB**, pour votre expertise et votre disponibilité. Un merci tout particulier au **Dr Brahmi** pour ton aide quotidienne et ta présence ainsi qu'au **Dr Eberst**, fière représentante de l'Alsace et de l'AJORA et au **Dr Dufresne**, pour ton soutien inconditionnel pour mon mémoire.

Et enfin, merci au **Dr Sajous**, pour ton accueil chaleureux sur la POP pour mon dernier semestre, ainsi que pour ton implication pour toute la communauté des internes lyonnais.

A mes co-internes, qui ont partagé quelques jours, mois ou soirées à mes côtés :

Béré, première co-interne, ça ne s'oublie jamais ! Merci de m'avoir soutenu dès le premier jour, tu resteras toujours ma référence, que ce soit d'un point de vue médical ou pour tes blagues souvent frontales. Plein de bonheur pour toute la famille ! A **Ninon** « comme un Soufflet » et à **Caro**, votre joie et votre bonne humeur auront rendu ce semestre agréable, c'est grâce à vous que j'en garde un excellent souvenir ! Une pensée également à **Romain** et **Emilie**, externes dans le service, qui ont désormais rejoint la famille de l'onco/gastro. J'espère avoir participé au moins un peu à votre choix. Vous étiez déjà exceptionnels en tant qu'externes, ne changez rien !

A l'équipe de l'Hôtel Dieu de Bourg. Pas vraiment co-internes, mais ces 6 mois à l'internat auront été l'occasion de belles rencontres.

A **Laura** et **Marc**, aka LC et MOB, on dit souvent que le déroulement d'un semestre dépend de ses co-internes, j'avoue que sans vous, ces 6 mois auraient été très longs ! Entre bataille de prothèses mammaires ou capillaires et envolées lyriques avec FM, vous avez fait tout l'intérêt de ce stage ! Lolo spéciale dédicace pour ta ponctualité, et Marc pour ton humour acerbe et tellement bien placé ! Un grand merci au **Pr Samlali** et à **Zineb**, pour votre sympathie, votre humour et surtout pour vos connaissances (il faut quand même des gens qui bossent !). J'espère que l'on se recroisera bientôt. Une pensée également pour tous les autres FFI, vive le Maroc !

A **Blandoche**, lozérienne dans l'âme, merci pour ces discussions en voiture et ces fous rires en HJ. Ne change rien, ta gentillesse et ton humanité feront de toi un médecin exceptionnel. Peut-être que nous bosserons ensemble un jour, qui sait !? A **Marie Laurent** (même dans les remerciements, ça en jette toujours de donner ton nom comme ça), pour ton humour et ta mélomanie, nos discussions philosophiques mais surtout ta motivation à toute épreuve qui permet de faire aboutir tant de projets ! A notre future clinique des bisounours, le recrutement est déjà tout prêt, tu n'as qu'à choisir parmi toutes les personnes citées dans mes remerciements ! A **Sophie, Vincent** le latin lover, **Thomas** et **Alexandre** le Créole lover, ce semestre à vos côtés ne me laissera que de bons souvenirs !

A **Clémence** et **Elise**, meilleure promo ever, pour tous ces délires partagés qui ont dépassé de très loin le cadre de ce seul semestre à Lyon-Sud. Du clapping aux pom-pom girls de l'A-J-R-O-A et aux craquages complets au retour des cours de DES, on aura quand même bien rigolé ! J'espère que l'on restera toujours en contact dans les années à venir ! A mon **Michaud**, le plus médecin de tous les chirurgiens, toujours là pour déconner mais aussi pour faire le taf ! Viens faire de l'uro à Bourg, je suis sûr que tu y trouveras ton bonheur ! A **Carmen** notre roumaine tout terrain, j'espère que tu as enfin trouvé un poste qui te convient, et à **Fatsicool**, future PU malienne !

A mon cher **PM**, compère depuis le début de l'internat, ce semestre à Mermoz à tes côtés aura été exceptionnel, entre fous rires, cabanes et restos du midi. Merci pour ta bonne humeur, tes talents de coupeur de feu et ton aptitude à faire baisser la DMS au fond du service, mais surtout pour ta joie et ton accent formidable (il serait temps de rentrer au bercail d'ailleurs, tu parles désormais « globalement » comme les lyonnais).

A **Aline** (la râleuse), **Tatiana**, **Marie** et **Arnaud** : merci de m'avoir accueilli dans le monde du microscope et des immunomarquages. Spéciale dédicace à l'oreille de Mr Patate et aux tumeurs en forme de cœur. Un seul regret, je reste persuadé que cette chanson de fin de stage aurait cartonné ! Petite pensée pour **Claire** et **Marc**, les seuls externes non-fantômes du stage, j'espère que vous réussirez vos projets !

A tous mes co-internes de gynéco-boobs, ce semestre à vos côtés aura été plus que parfait : **Kathoche**, notre maman à tous, travailler avec toi est toujours un plaisir, garde toujours ce sourire et partage le avec tout le monde. Gros bisou à Inès ; **Patoche**, mon double, même prénom, mêmes origines, même caractère, c'est donc d'après une logique implacable mais surtout avec grand plaisir que je te retrouverai à Lyon-Sud dans un futur proche ; **JD**, éminent professeur, défenseur invétéré de l'Endoxan métronomique (on la monte quand tu veux cette startup), qui n'a pour seul défaut que ses origines stéphanoises ; **Antoine**, neurologue passionné, toujours là pour déconner et pour assurer, j'espère que l'on sera amené à se recroiser ; **Caroline**, ta mignonitude et tes yeux de biche n'ont d'égal que tes compétences en sénologie et en coaching amoureux ! On attend des nouvelles de la clinique du Love à Nice ; **Simon Aho Glele**, prince du Benin, mais surtout co-interne exemplaire et hilarant au quotidien, reviens vite sur Lyon l'ami ; **Louis**, toujours disponible et enthousiaste pour partager son savoir, avec une prédilection pour les discussions métaphysiques tardives, le manteau déjà sur les épaules.

A tous mes autres collègues, pas stricto sensu co-internes, mais avec qui j'ai partagé de bons moments :

Adrien dit la Chone, pour ta gentillesse et ta capacité à supporter Max pendant 6 mois, les gastros vous êtes décidément au top ! **Chloé** la picarde, toujours la première pour déconner, grande experte en Word et dans toutes les technologies contemporaines au Minitel, bon retour à Chambéry ! **Charlotte**, radiothérapeute perdue en interCHU d'uro au CLB, merci pour ton implication et ton sourire toujours rayonnant. **Franck**, fantôme de l'unité C, toujours à l'affût pour sortir une blague douteuse.

A tous les externes que j'ai vu passer au cours de mon internat, qui m'ont plus ou moins marqués (il faut l'avouer). J'espère, à défaut de vous avoir donné envie de faire de l'onco, au moins ne pas vous en avoir dégouté !

A tous les membres de l'AJORA, association vivante et centrale dans la vie des internes d'oncologie lyonnais (et au-delà), qui m'a permis outre une formation optimisée, de passer d'excellents moments (entre weekends de l'AJORA, CNO, congrès européens ou monégasques !) et de faire connaissance avec nombre de mes pairs, qui resteront je l'espère au long cours mes amis :

A **Olivia**, marraine de cœur, présidente exemplaire et toujours présente pour moi. Gros bisou à la famille ! A **Mélie**, toujours souriante et impliquée, ta rencontre lors de mon passage en tant qu'externe à l'UJOMM et tes conseils toujours pertinents ont grandement participé à mon choix de faire de l'oncologie ! A **Marianne**, merci pour ta gentillesse et ton enthousiasme débordant. A **Tristan**, radiothérapeute du côté obscur, co-webmaster de rêve et toujours partant pour boire un coup, j'espère que tu t'éclates dans le plat pays, mais reviens nous vite ! A **Soso**, notre tatie à tous, ne change rien !

A **Léa**, **Andy** et **Claire-Marine**, membres de la promo de rêve ! Même si l'on a pris des chemins différents, je vous souhaite tout le meilleur les copains !

A **Patatas**, trésorière de choc et voisine fidèle de DU. A **Pauline**, filleule et exilée en Chine. A **Valoche**, souvent râleuse, mais fort sympathique au demeurant ! A **Paupiette** et **Adeline**, l'on n'a jamais vraiment bossé ensemble, mais les bons souvenirs des week-end AJORA resteront !

A **Jean-Max**, **TR**, **Gauduch**, **Ambroise** et **Benoit** : de bons moments de rigolade partagés, bonne continuation les gars !

Aux plus jeunes, que je ne connais pas aussi bien : bienvenue en onco, vous avez fait le bon choix !

A tous ceux cités plus haut, et malheureusement à ceux que j'ai pu oublier : vous faites partie d'une grande famille, qui je l'espère continuera à faire vivre longtemps notre belle association. Vive la présidente et vive l'**AJORA** !

Aux amis de longue date :

A **Mathieu**, même si la vie professionnelle nous a fait prendre des distances, tu resteras toujours le pote de l'époque lycée, drôle (mais tu le sais déjà) et toujours présent. J'espère que l'on arrivera à se voir un peu plus champion !

Aux **M&M's**, pour tous les moments partagés ensemble, de la maladie grave en Pologne (cette arrête a quand même failli avoir raison de toi Marie :-P) aux fous rires de Cogny, vous resterez toujours indispensables à mes yeux. Max tient le coup, on sera bientôt collègues, en espérant que Marie puisse s'installer dans l'Ain, l'élevage de poules et la chambre d'hôtes c'est pour bientôt.

A **Lauriane** et **Clément**, pour votre gentillesse contagieuse et votre dévouement au quotidien. On retiendra le grand chambardement à Chamrousse, en attendant le mariage ?! Soyez heureux dans votre montagne, mais pas trop loin de nous non plus !

A **Mr Bey**, alsacien au grand cœur. Je me rappellerai toujours notre première rencontre, cowboy ! Tu es vraiment un ami incroyable, et en plus tu fais maintenant partie officiellement de la famille. Ne change rien gros ! Plein de bonheur dans ta vie amoureuse, et sache qu'on attend avec impatience que tu sois thésé, car on sait que tu tiens tes promesses !

A **Cloth** et **LLM**, toujours là pour rigoler, picoler, et tenir des conversations politiques voire mêmes philosophiques. Merci pour votre accueil toujours chaleureux à Paris et Orléans, en espérant qu'un jour peut être tu arriveras à convaincre Cloth de venir dans la capitale des Gaules ! Encore merci pour ta relecture twin, love you !

A **Nanou**, pour ton petit sourire malicieux et ces soirées de révisions durant l'externat. J'espère que tu t'éclates bien dans ton métier, mais saches que tu nous manques, on t'attend en province quand tu veux !

A **Christelle**, **Sam** et **Laurine**, même si nous nous sommes éloignés, merci pour les bons moments partagés ensemble.

A tous ceux du collège, lycée ou de la fac, perdus de vue pour diverses raisons, merci d'avoir partagé au moins un bout de chemin à mes côtés.

A ma famille, d'ici ou d'ailleurs, qui m'a toujours soutenu dans cette aventure folle :

A **mes parents**, merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculqué, c'est elles qui ont fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Merci pour votre soutien indéfectible dans cette aventure, du départ à Lyon dans cette petite chambre de résidence étudiante au déménagement prévu cet été, vous avez toujours été présents ! Profitez bien de la retraite (même si a priori nous n'en avons pas la même définition papa) et de vos petits-enfants, je vous aime !

A mon oncle et parrain **Bogdan** et ma tante **Anna**, qui malgré la distance ont fait le déplacement pour me voir dans cette sublime robe transpirante, alors qu'ils ne comprendront pas un mot de ma présentation. A ma « sœur » **Dorota**, à mon beau-frère **Witek** ainsi qu'à **Kacper** et **Ewa**. Merci de m'avoir toujours soutenu et accueilli au pays depuis bientôt 30 ans. Ces quelques mots pour vous : Kochani, dziękuję Wam bardzo za wasz przyjazd na obronę mojej pracy doktorskiej, mimo że jest między nami prawie 2000km i że nic dzisiaj nie zrozumiecie (tak prawdę mówiąc, jak większość osób w tej sali). Jesteście moją najbliższą rodziną, i mam nadzieje że będziemy mogli dalej spotykać się pare razy w roku, żeby Agatka i Gabrys mogli porozmawiać i pobawić się z Ewą i Kacperkiem. Kocham Was.

A ma marraine, **Michelle**, ainsi qu'à mes cousins **David** et **Mathieu** et à **Hélène**. Merci pour les bons moments passés ensemble, vous me manquez. Mathieu, comme dirait un certain grand monsieur du football, maintenant que l'on a fait perdurer le patronyme, on peut mourir tranquille !

A ma belle-famille, **Catherine** et **Yves**, ainsi qu'à **Sophie** aka bouboule. Merci de m'avoir accueilli à bras ouverts chez vous, je pense avoir marqué suffisamment de points pour être le chouchou, désolé **Nico** ! Même si c'est compliqué pour l'instant, j'espère que votre tour du monde vous remplira de joies et de découvertes.

A la femme de ma vie et à mes deux amours :

Amandine, depuis le premier jour, rien n'a changé entre nous. Malgré la distance pendant les années bruxelloises, les bons et les mauvais moments traversés (bon soyons objectifs, il n'y en a presque pas eu !), un seul regard suffit pour me redonner le sourire jusqu'aux oreilles. Merci de partager ma vie au quotidien, pour ton soutien inconditionnel et ta joie débordante. Cela fait 11 ans, et pourtant je t'aime comme au premier jour ! Nous avançons petit à petit dans la vie, et ce n'est pas fini ! Désolé pour ces derniers mois plus difficiles avec quelques nuits blanches pour tout boucler, mais tout cela sera bientôt fini.

Tu m'as offert le plus beau des cadeaux qu'un homme puisse recevoir, avec l'arrivée d'**Agathe** et de **Gabriel**, mes bébés d'amour, qui grandissent trop vite ! Vous êtes mes rayons de soleil, un sourire ou un câlin me faisant tout oublier !

Vous êtes mon moteur au quotidien.

Je vous aime !

Table des matières

Composition du Jury.....	6
Le Serment d’Hippocrate.....	7
Remerciements.....	8
I. LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
II. INTRODUCTION.....	18
1. Bases du fonctionnement du système immunitaire.....	18
2. Bases et applications thérapeutiques de l’immunothérapie anti-tumorale.....	18
3. Les Inhibiteurs de Point de Contrôle Immunitaire.....	22
4. Résumé de l’article.....	26
III. REVUE DE LA LITTERATURE.....	27
1. Données générales et toxicités non spécifiques d’organe.....	27
2. Toxicité cutanée.....	28
3. Toxicité digestive.....	29
4. Toxicité pulmonaire.....	30
5. Toxicité endocrinienne.....	30
6. Toxicité cardiovasculaire.....	31
7. Autres toxicités.....	32
IV. ARTICLE.....	34
V. DISCUSSION.....	51
1. Principaux résultats.....	51
2. Limites et points forts.....	53
3. Perspectives.....	54
VI. CONCLUSIONS.....	55
BIBLIOGRAPHIE.....	57
ANNEXES.....	65

I. LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	Antigène carcino-embryonnaire
ADC	Antibody-drug conjugate
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CAR-T cells	Chimeric antigen receptors T cells
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
CRES	CAR-T cell-related encephalopathy syndrome
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4
dMMR	Mismatch repair deficient
EGFR	Endothelial growth factor receptor
EI	Effets indésirables
Fab	Fragment antigen binding
FDA	Food and drugs administration
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IC	Intervalle de confiance
IDO-1	Indoleamine 2,3-dioxygenase 1
IPCI	Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire
IFN- α	Interféron-alpha
IFN- γ	Interféron-gamma
IL-2	Interleukine-2
MSI-H	Microsatellite instability-high
NK	Natural-Killer
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand
PD-L2	Programmed cell death 2 ligand
TCR	Récepteur des cellules T
TILs	Tumour infiltrating lymphocytes
TNF- α	Tumor necrosis factor- α
VEGF	Vascular endothelial growth factor

II. INTRODUCTION

1. Bases du fonctionnement du système immunitaire

Le système immunitaire repose sur une balance entre la tolérance du « soi » et l'élimination du « non-soi ». Cet équilibre s'articule principalement autour de la liaison entre le récepteur des cellules T (TCR) avec un antigène reconnu par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA), qui entraîne ensuite la cascade immunitaire.

Les cellules T naissent initialement dans le thymus, où elles prolifèrent et se différencient en créant un large répertoire de TCR par recombinaison de fragments géniques. Elles sont ensuite sélectionnées pour éliminer les lymphocytes T présentant une trop forte affinité pour leur ligand ou une trop faible affinité pour le CMH (phénomène de tolérance centrale), puis migrent dans le sang, la rate et les organes lymphoïdes.

Les lymphocytes T peuvent alors rentrer en contact avec les CPA exprimant des antigènes étrangers (en cas d'infection ou de xéno-greffe) ou des protéines du soi mutées. Pour prévenir l'auto-immunité (au même titre que le mécanisme de tolérance centrale), de nombreuses voies de signalisation permettent la régulation de la réponse immune, appelée tolérance périphérique¹.

2. Bases et applications thérapeutiques de l'immunothérapie anti-tumorale

L'immunothérapie désigne tous les traitements visant à stimuler l'action du système immunitaire afin de lutter contre certaines infections, maladies systémiques ou pathologies cancéreuses. Dans ce dernier cas, elle sera alors appelée immunothérapie anti-tumorale. Par extension, l'immunothérapie désigne également toute thérapeutique utilisant des protéines ou des cellules produites par le système immunitaire, sans que l'objectif de ces traitements ne soit nécessairement la stimulation de l'immunité.

Le concept de stimulation du système immunitaire à visée anti-tumorale est décrit dès la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle par l'anatomopathologiste allemand Rudolf Virchow. Il observa en effet la présence de leucocytes dans le microenvironnement tumoral, établissant ainsi le premier lien entre cancer et réponse immunitaire². La première application de ce concept en pratique clinique surviendra à la fin du XIX^{ème} siècle, quand le Dr William Coley, chirurgien américain, injectera un bouillon de bactéries - appelé plus tard toxine de Coley - au sein de tumeurs des tissus mous non opérables, observant quelques réponses spectaculaires mais aussi des complications septiques majeures^{3,4}.

La première manipulation du système immunitaire à visée délibérément anti-tumorale fut, malgré une compréhension limitée des mécanismes mis en jeu, la réalisation d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, pratiquée pour la première fois en 1957⁵. Ce traitement - utilisé dans les hémopathies malignes - a pour but non pas de stimuler le système immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales mais de détruire toutes les cellules hématopoïétiques, et donc du système immunitaire, avec une chimiothérapie d'induction extrêmement aplasante. S'en suit la greffe en elle-même, qui permettra aux cellules hématopoïétiques greffées de s'implanter dans la moelle osseuse et de réagir contre les éventuelles cellules tumorales résiduelles. Ce mécanisme est connu sous le nom de réaction du greffon contre le cancer. Les greffes allogéniques de cellules souches sont hautement toxiques et nécessitent une prise en charge en secteur stérile en raison notamment de la pancytopenie induite par la chimiothérapie d'induction et du risque infectieux majeur qui en découle. Par un mécanisme semblable à la réaction du greffon contre le cancer, une réaction du greffon contre l'hôte peut être observée et

entraîner une atteinte aigüe ou chronique systémique, au niveau notamment du tractus digestif, des poumons, du foie ou de la peau⁶. La mortalité liée à ces traitements tend à diminuer en raison de la meilleure connaissance des mécanismes et de l'optimisation des soins de support, bien qu'elle reste supérieure à 20%⁷.

Depuis bientôt six décennies, de multiples approches thérapeutiques ont été mises en œuvre pour stimuler l'action anti-tumorale du système immunitaire. Ces thérapeutiques ont été historiquement classées en immunothérapie « active » ou « passive ». Les premières permettent de (ré)activer le système immunitaire de l'hôte contre les cellules tumorales⁸ tandis que les secondes induisent uniquement une action immunitaire propre aux substances administrées, sans interaction avec le système immunitaire de l'hôte. Ce concept semble aujourd'hui désuet notamment du fait de la découverte de mécanismes d'action apparaissant nettement plus complexes qui remettent ainsi en cause cette dichotomie⁹. Nous allons développer ci-après une synthèse des immunothérapies utilisées et de leurs toxicités, sans que celle-ci ne puisse être exhaustive en raison des nombreuses approches thérapeutiques abandonnées en cours de développement. *Figure 1.*

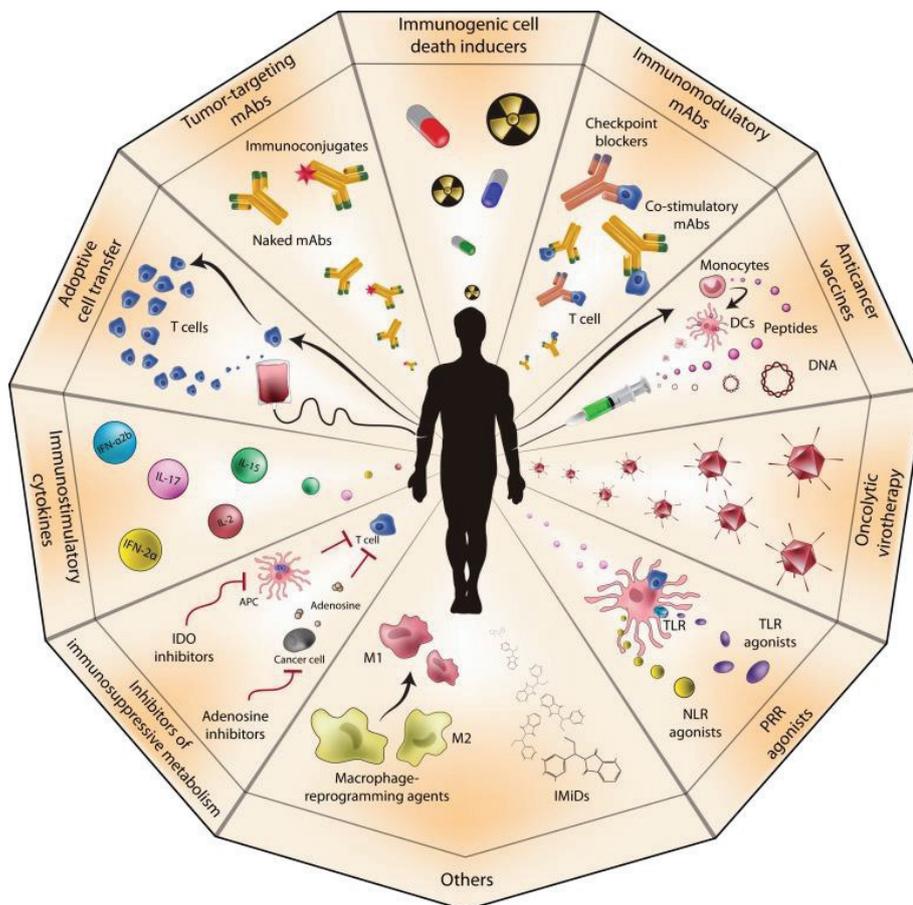


Figure 1. Différents types d'immunothérapie développés

D'après Galluzi et al, *Oncotarget*. 2014 Dec 30;5(24):12472-508.

Les anticorps monoclonaux ciblant des antigènes tumoraux sont de loin l'immunothérapie la plus utilisée¹⁰, avec l'existence de plusieurs profils fonctionnels :

- Ceux permettant de bloquer des voies cellulaires nécessaires à la survie ou au développement tumoral (tels les anti-HER2 et les anti-EGFR), avec une toxicité dépendante de la voie cellulaire inhibée (notamment toxicité cardiaque pour les anti-HER2 et cutanée pour les anti-EGFR)^{11,12}.
- D'autres ciblant une protéine de surface des cellules tumorales entraînant une opsonisation de ces cellules et ainsi l'activation de l'ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ou cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps)¹³, de la phagocytose dépendante des anticorps ainsi que de la lyse cellulaire dépendante du complément¹⁴. L'exemple naturel en est le Rituximab, un anticorps ciblant CD20, présent sur toutes les cellules B, avec comme principales toxicités des réactions lors de la perfusion (en lien avec un relargage cytokinique). Ces réactions sont observées dans près de 20% des cas avec cependant moins de 1% de réactions graves, celles-ci apparaissant habituellement lors de la première injection¹⁵.

Des anticorps conjugués (ADC) ont également été développés, associant un anticorps monoclonal ciblant un antigène tumoral et une puissante molécule de chimiothérapie cytotoxique ou un radionucléide, liés à l'aide d'un linker, permettant ainsi de ne délivrer le cytotoxique qu'au niveau de la cellule tumorale. Le premier ADC commercialisé fut le gemtuzumab ozogamicin (couplant un anti-CD33 et la calicheamycine), utilisé dans les leucémies aiguës myéloïdes¹⁶. Les toxicités des ADC sont spécifiques de la cible antigénique - notamment lorsqu'il s'agit d'un récepteur d'une voie cellulaire - mais surtout dominées par celles du cytotoxique utilisé. Par exemple, le gemtuzumab ozogamicin est responsable de toxicités hématologiques majeures ayant entraîné un retrait temporaire du médicament en raison d'un nombre importants de décès imputables au traitement lors de l'essai de phase III devant valider son autorisation de mise sur le marché. A noter également que des anticorps monoclonaux activant des récepteurs potentiellement létaux sur la surface des cellules tumorales sont en cours de développement, tel le tigatuzumab (CS-1008)¹⁷.

Contrairement aux anticorps monoclonaux qui n'attirent pas directement de lymphocytes T au niveau tumoral (en dehors des lymphocytes NK effecteurs de l'ADCC), des anticorps bispécifiques ont été conçus pour recruter des lymphocytes T polyclonaux au sein de la tumeur. Actuellement, deux molécules ont été approuvées, toutes deux ciblant CD3 - exprimé par les lymphocytes T -, avec un profil de toxicité favorable : le catumaxomab¹⁸, utilisé dans l'ascite maligne, ainsi que le blinatumomab¹⁹, utilisé dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B.

Les différents modes d'action des anticorps monoclonaux semblent, pour la plupart, se recouper avec de nombreuses molécules entraînant une inhibition d'une voie cellulaire qui induit alors une opsonisation, permettant d'augmenter le bénéfice thérapeutique. Par ailleurs, tous les anticorps monoclonaux peuvent engendrer des réactions lors de la perfusion par la création de complexes immuns en lien avec la reconnaissance par le système immunitaire d'un composant non humain - historiquement murin - qui sont atténuées par le développement d'anticorps chimériques, puis humanisés voire totalement humains²⁰.

Le transfert adoptif de cellules T est basé sur la manipulation ex-vivo des lymphocytes T spécifiques du patient afin de les rendre plus réactifs à des antigènes tumoraux spécifiques. La première application thérapeutique a consisté en la réinjection par voie systémique de lymphocytes infiltrants la tumeur (TILs), prélevés au cours d'une biopsie ou d'une exérèse chirurgicale après amplification ex vivo par exposition notamment à l'interleukine 2 (IL-2)²¹. Cette approche a permis des résultats spectaculaires avec des réponses complètes, notamment pour des mélanomes métastatiques ou des hémopathies liées à l'Epstein Barr virus^{22,23}. Ce traitement requiert cependant un traitement d'induction immunodéplétant, habituellement par cyclophosphamide et fludarabine et parfois associé à une irradiation corporelle totale préalable à la thérapie cellulaire. Le traitement d'induction est responsable d'effets secondaires sévères

notamment sur le plan hématologique²⁴. L'utilisation de TCR transgéniques a également été explorée, mais c'est actuellement le développement des récepteurs antigéniques chimériques des cellules T (CAR-T cells) qui est en pleine expansion. Ces derniers ont en effet permis d'obtenir des résultats positifs dans le cadre du traitement des hémopathies malignes (CAR-T ciblant CD-19)²⁵⁻²⁷ avec également de nombreux essais prometteurs dans les cancers solides avec des CAR-T ciblant notamment l'ACE, la mésotheline ou HER-2. Ces thérapies sont associées à des toxicités sévères, avec des syndromes de relargage cytokinique (parfois appelés orage cytokinique), présents dans 30 à 90% des cas, avec 10 à 30% de grade ≥ 3 pouvant engendrer des défaillances multiviscérales fatales, des encéphalopathies liées aux CAR-T (CRES) et dans de plus rares cas la survenue d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire (syndrome d'activation macrophagique).

Des thérapeutiques utilisant des virus oncolytiques ont également été développées. Elles reposent sur une infection – préférentielle - des cellules tumorales par un virus pouvant entraîner une mort cellulaire par différents mécanismes :

- accumulation de métabolites toxiques au sein de la cellule
- modification métabolique transformant une pro-drogue en un métabolite actif
- induction d'une expression d'antigènes par la cellule tumorale, pouvant être reconnus par le système immunitaire
- activation de certaines voies cellulaires entraînant la sécrétion de cytokines.

Ces traitements présentent une toxicité limitée, qui peut être en lien avec la prolifération virale et l'infection de cellules non tumorales – contrôlable par les antiviraux habituels – et qui s'exprime principalement par des réactions locales au point d'injection ou des syndromes pseudo-grippaux avec l'absence quasi-totale de réactions graves²⁸.

Par ailleurs, l'usage de cytokines fut l'un des premiers traitements visant à manipuler le système immunitaire dont l'objectif était l'augmentation de la réponse immunitaire anti-tumorale. Ainsi, l'administration d'IL-2, facteur de croissance des lymphocytes T, permet de stimuler l'action des lymphocytes T effecteurs et régulateurs. Ces traitements entraînent des réponses tumorales durables en cas d'utilisation d'IL-2 à haute dose chez une minorité de patients présentant des mélanomes ou des carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques²⁹⁻³¹. L'interféron (IFN) alfa-2b a également été utilisé en raison de son action sur la voie STAT-1 et 2 avec une activité anti-tumorale observée chez les patients atteints de mélanomes ou d'hémopathies malignes³². Ces traitements présentent cependant une toxicité importante. Il est notamment décrit pour l'IL-2 la survenue de syndromes de fuite vasculaire, caractérisés par une hypotension sévère se compliquant rapidement d'une détresse respiratoire aiguë associée à un œdème cérébral et une insuffisance rénale, mortels dans près d'un quart des cas, mais aussi des neutropénies sévères ainsi que des insuffisances hépatiques³³.

La vaccination est le fait d'injecter dans le corps un agent, habituellement infectieux, sous une forme inoffensive afin de stimuler le système immunitaire à l'encontre de cet antigène spécifique. Les vaccins anti-tumoraux visent quant à eux à stimuler le système immunitaire par diverses méthodes telles que l'utilisation d'un peptide unique ou d'un fragment d'ADN tumoral ou encore par la réalisation d'une préparation cellulaire permettant l'expression de multiples antigènes. Le seul vaccin anti-tumoral autorisé est le sipuleucel-T³⁴, indiqué dans les cancers de prostate métastatiques résistants à la castration. Sa production repose sur une leucaphérèse puis par une mise en culture ex vivo des cellules dendritiques du patient. Ces dernières sont alors mises en présence d'une protéine de fusion exprimée par les cellules tumorales prostatiques (la phosphatase acide prostatique ou PAP) et de facteurs de maturation des cellules dendritiques (GM-CSF), qui seront par la suite réinjectées au patient afin de stimuler l'immunité anti-tumorale. Ce traitement présente un profil de toxicité favorable, avec principalement la survenue de syndromes pseudo-grippaux dans les suites immédiates de l'injection cédant spontanément, sans toxicité grave.

L'instillation intra-vésicale du Bacille de Calmette-Guérin (BCG) dans les tumeurs de vessie localisées a été décrite pour la première fois en 1976³⁵ et reste actuellement un standard de prise en charge³⁶. Celle-ci s'appuie sur l'initiation d'une réaction immunitaire dont le mécanisme d'action demeure mal connu avec une probable activation des récepteurs de reconnaissance de pathogènes qui entraînent une réaction inflammatoire liée à la mycobactérie. Celle-ci libérera des antigènes tumoraux qui stimuleront alors la réponse immunitaire, permettant ainsi de prévenir la rechute. La toxicité de ce traitement reste locale, marquée principalement par des signes irritatifs vésicaux pouvant mener à un arrêt du traitement³⁷.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'indoleamine 2,3-dioxygénase 1 (IDO-1), enzyme permettant la catabolisation du L-tryptophane en L-kynurenine et ayant une action immunosuppressive³⁸, a permis d'obtenir des effets anti-tumoraux prometteurs dans des essais de phase I-II³⁹, non confirmés en phase III, avec cependant l'absence de toxicité surajoutée au pembrolizumab lorsque celui-ci était associé à l'epacadostat (anti-IDO-1)⁴⁰.

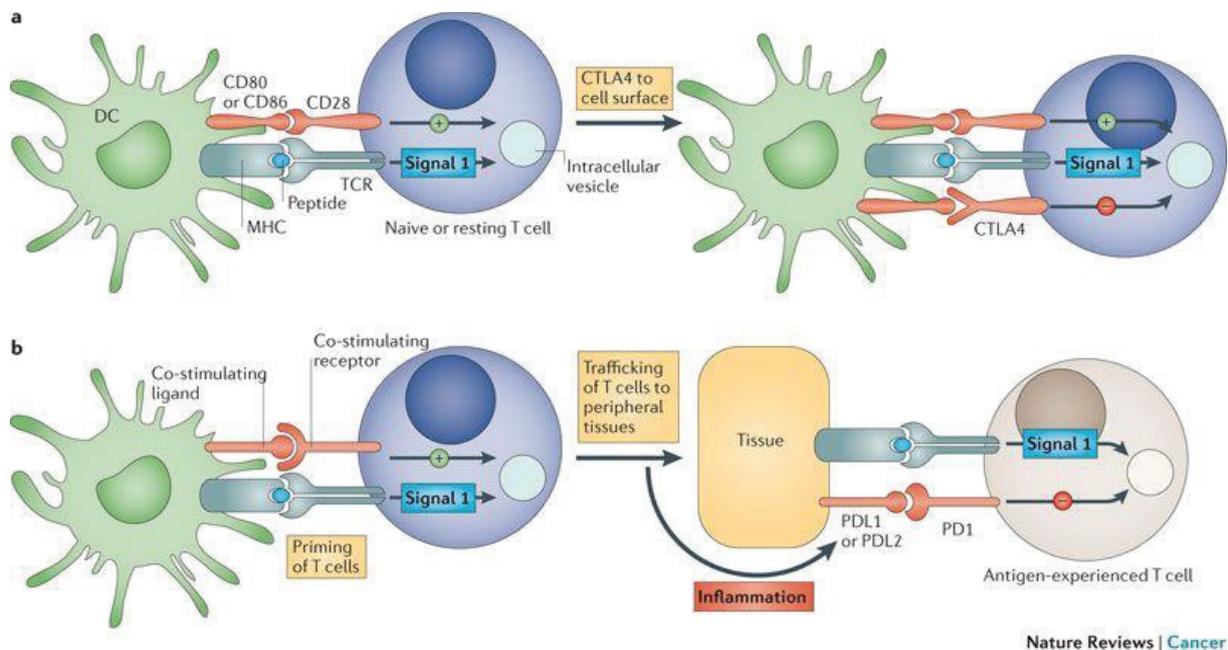
A noter que les thérapeutiques antinéoplasiques utilisées historiquement telles la chimiothérapie à dose métronomique, l'irradiation ou même le bevacizumab (anti-VEGF) ont également une action immunomodulatrice par la libération massive d'antigènes tumoraux lors de la lyse cellulaire mais aussi par l'activation et la maturation de certains effecteurs immunitaires comme les cellules présentatrices d'antigènes.

3. Les Inhibiteurs de Point de Contrôle Immunitaire

Un tournant majeur de l'immunothérapie anti-tumorale a eu lieu dans les années 1990, avec la découverte de la régulation de la réponse immunitaire T par des voies de signalisation activatrices ou inhibitrices appelées « checkpoints immunitaires » ou points de contrôle immunitaire, permettant ainsi d'adapter la réponse immunitaire. La mise en évidence du rôle de CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4)⁴¹⁻⁴⁴ fut suivie de la découverte de nombreux autres points de contrôle immunitaire, dont PD1-PDL1 (programmed cell death protein 1- programmed cell death 1 ligand)⁴⁴⁻⁴⁸. *Figure 2*

CTLA-4 est un membre de la famille des immunoglobulines, homologue de CD28. Leur expression est semblable, CTLA-4 étant exprimé principalement par les lymphocytes T activés et de manière constitutive par les lymphocytes T régulateurs⁴⁹, tandis que CD28 est exprimé également par les lymphocytes au repos. CTLA-4 et CD28 partagent les mêmes ligands, B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86)⁵⁰, tous deux exprimés à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. La liaison de CD28 avec CD80 et CD86 entraîne une prolifération et une différenciation des lymphocytes T via la production de cytokines telles que l'IL-2, augmentant ainsi la réponse immunitaire. CTLA-4 présente une affinité supérieure que CD28⁵¹ pour CD80 et CD86, mais n'entraîne pas de signal de stimulation des lymphocytes T. La balance entre la liaison CD28-B7 et CTLA-4-B7 détermine ainsi le niveau d'activité des lymphocytes T⁴¹.

PD-1 est également une immunoglobuline ayant pour ligand PD-L1 et PD-L2, cette liaison inhibant la prolifération lymphocytaire T, la production d'IFN- γ (interféron- γ), d'IL-2 et de TNF- α (tumor necrosis factor- α)⁴⁵. Contrairement à CTLA-4, exprimé exclusivement par les lymphocytes T et dont les ligands sont exprimés par les APC au niveau principalement des organes lymphoïdes et de la rate, PD-1 est exprimé de manière plus diffuse. Il est ainsi retrouvé sur les cellules T activées mais également les lymphocytes B ainsi que sur les cellules myéloïdes, alors que ses ligands peuvent être exprimés sur des cellules non hématologiques, parfois même par les tumeurs, avec dans ce cas la présence de TILs (tumor-infiltrating lymphocytes), alors associés à un mauvais pronostic en l'absence de traitement⁵². PD-1 a donc, au même titre que CTLA-4, un rôle majeur dans la régulation de la réponse immunitaire mais l'expression de ses ligands lui confère une action principalement sur la tolérance périphérique.



Nature Reviews | Cancer

Figure 2. Rôles de CTLA-4 et PD-1 dans la réponse immunitaire

- (a) L'expression de CTLA-4 est induite au sein des lymphocytes T au moment de la phase initiale de la présentation antigénique. Le niveau d'expression de CTLA-4 dépend de l'amplitude du signal médié par le TCR. La présence de ligands de haute affinité augmente l'expression de CTLA-4, diminuant ainsi l'amplitude du signal initial. L'activation du TCR par la présentation antigénique entraîne le transport de CTLA-4 vers la surface cellulaire. CTLA-4 joue donc un rôle de frein du système immunitaire permettant de maintenir un niveau constant d'activation des lymphocytes T.
- (b) Par opposition à CTLA-4, le rôle de PD-1 ne se situe pas lors de la phase initiale de la réaction immunitaire, mais plutôt lors de la régulation de la réponse inflammatoire au niveau des lymphocytes T effecteurs reconnaissant l'antigène ciblé dans les tissus périphériques. La présence de signaux pro-inflammatoires au niveau périphérique induit l'expression des ligands de PD-1. Une induction excessive de PD-1 dans un contexte d'exposition chronique à un antigène peut induire une diminution de l'activité voire un état anergique des lymphocytes T.

D'après Pardoll DM. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer* 2012; 12:252–264.

L'avènement d'anticorps spécifiques ciblant ces points de contrôle immunitaire a abouti initialement à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) de l'ipilimumab (anti-CTLA-4) en monothérapie dans le cadre du traitement des mélanomes métastatiques⁵³, même si le développement de l'immunothérapie nécessita la mise en place de nouveaux critères d'évaluation de ces thérapeutiques. En effet, son profil de réponse et d'effets secondaires diffère de ceux connus avec les agents cytotoxiques habituels (taux de réponses plus faibles mais durées de réponse prolongées, pseudo-progression)^{54–57}. A noter que le ciblage de CTLA-4 a également abouti à son utilisation dans le cadre de maladies auto-immune comme le rhumatisme articulaire aigu⁵⁸ et en prévention du rejet de greffe, rénale notamment⁵⁹, grâce à des molécules solubles de CTLA-4 venant ainsi diminuer la réponse immunitaire.

Actuellement, six inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne avec plusieurs indications dans le cadre de cancers solides, mais également en onco-hématologie comme pour le lymphome de Hodgkin.
Annexe 1

Ainsi, l'ipilimumab⁶⁰, un anticorps monoclonal humanisé (IgG1) inhibant CTLA-4, fut le premier mis sur le marché en 2011 dans le cadre du traitement du mélanome métastatique non pré-traité, d'abord en monothérapie puis en association au nivolumab.

Par la suite, le pembrolizumab⁶¹ et le nivolumab⁶², anticorps monoclonaux IgG4 inhibant PD-1, ont bénéficié d'une autorisation pour le traitement en monothérapie du mélanome métastatique en 2014 avec une extension importante de leurs indications - maladie de Hodgkin, cancer bronchique non à petites cellules, carcinomes urothéliaux et ORL - mais également une approbation par la FDA dans le cadre des tumeurs solides non résécables ou métastatiques présentant une déficience de la réparation des mésappariements (dMMR mismatch repair deficient), caractérisée par une instabilité microsatellitaire (MSI-H pour microsatellite instability-high)⁶³.

Plus récemment, trois nouveaux anticorps monoclonaux IgG1 inhibant PD-L1, l'atezolizumab⁶⁴, le durvalumab⁶⁵ et l'avelumab⁶⁶ ont été approuvés dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules et des carcinomes urothéliaux pour le durvalumab et l'atezolizumab ainsi que pour les carcinomes neuroendocrines de Merkel pour l'avelumab. A noter qu'un nouvel anti-PD-1, le cemiplimab, a été récemment approuvé par la FDA sur la base d'une phase II non randomisée dans le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés métastatiques⁶⁷ et qu'il est actuellement en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament.

La structure moléculaire de ces anticorps monoclonaux est similaire. Il s'agit en effet d'anticorps humanisés portant un fragment de liaison à l'antigène (Fab) spécifique de la cible, mais qui se différencient par leur activité ADCC⁶⁸ qui semble être plus importante pour l'avelumab^{69,70}.

Les IPCI présentent une toxicité inhérente à la classe des anticorps monoclonaux ainsi qu'une toxicité spécifique liée à l'activation du système immunitaire entraînant une inhibition de la tolérance périphérique, pouvant atteindre tous les organes, avec des effets secondaires très différents des autres anti-cancéreux utilisés habituellement (comme les chimiothérapies ou les thérapies ciblées). Ces toxicités sont décrites dans la littérature médicale comme d'intensité faible à modérée, mais de rares toxicités graves semblent exister. Les atteintes cutanées, gastro-intestinales, pulmonaires, musculo-squelettiques ou endocriniennes semblent être les plus fréquentes, avec également une atteinte plus rare au niveau cardiovasculaire, hématologique, rénale, neurologique ou ophtalmologique. *Figure 3*

De nombreuses données concernant la fréquence et la nature des EI immunologiques issues des essais cliniques ont été publiées, mais elles n'ont pas été analysées de façon groupée et systématisée, les analyses ayant porté principalement sur des effets secondaires spécifiques (revue de la littérature ou méta-analyses)⁷¹⁻⁷⁵. Des données fiables existent cependant concernant les effets secondaires graves ayant entraîné un décès ou les effets secondaires rares, et ce grâce à l'analyse de la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (VigiLyze). Dans ce contexte, il semblait utile de réaliser une analyse combinant l'ensemble des données issues des essais cliniques randomisés afin de connaître de la façon la plus précise possible la fréquence et la nature des EI immunologiques en fonction des types de cancers, des contextes cliniques et de la nature des immunothérapies.

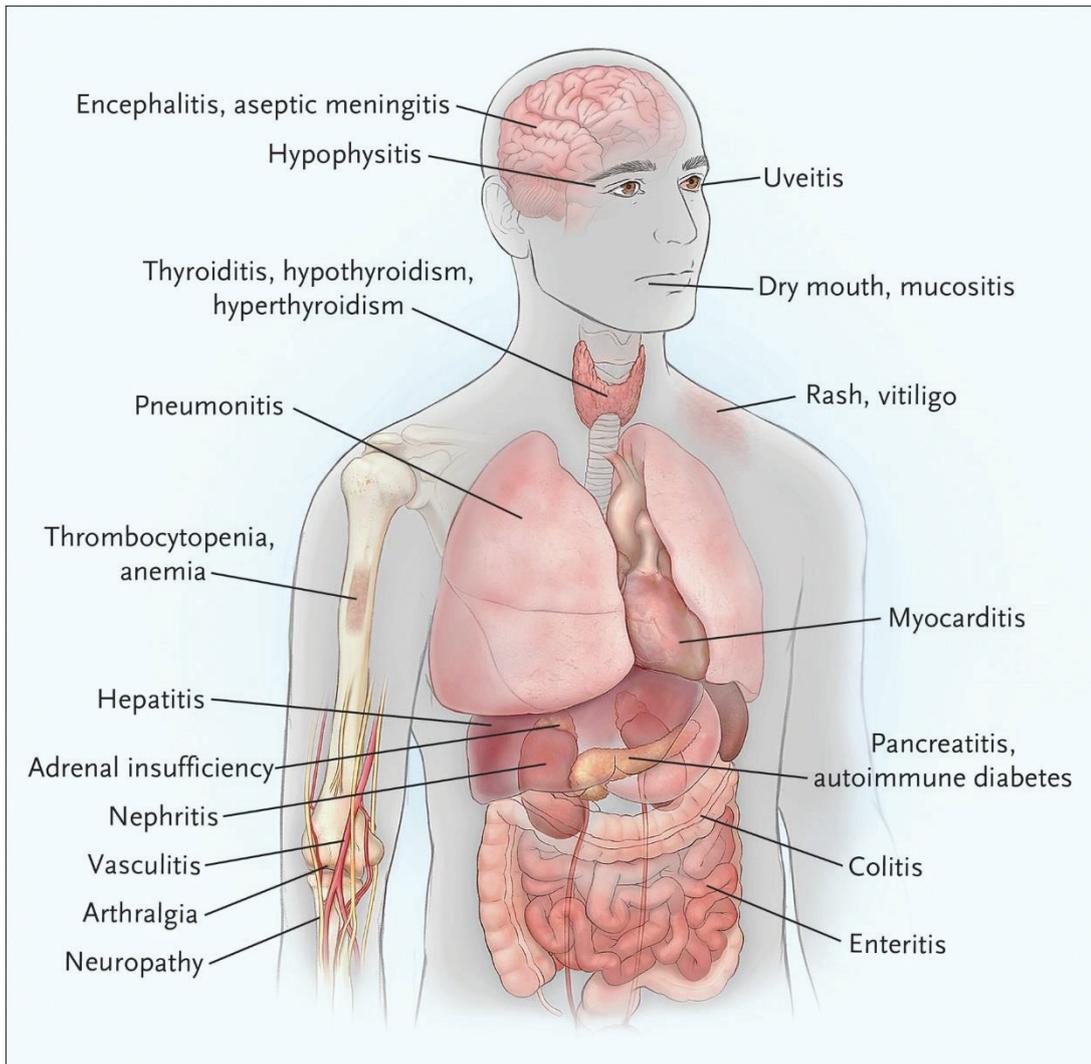


Figure 3. Toxicités d'organe des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire peuvent engendrer des réactions inflammatoires au niveau de tous les organes. Représentation des organes le plus fréquemment atteints en cas de toxicité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

D'après Postow et Al, *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158-168

4. Résumé de l'article

L'avènement des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (anti-PD-(L)1 et anti-CTLA-4) a fortement modifié la prise en charge de nombreuses pathologies cancéreuses avec de multiples indications, à la phase métastatique ou adjuvante, dans le cancer du poumon, le mélanome, les carcinomes urothéliaux et ORL, les carcinomes de Merkel et les lymphomes de Hodgkin. Cette revue systématique a été réalisée pour évaluer le taux d'effets indésirables (EI) associés à l'utilisation des IPCI en monothérapie, en association avec un autre IPCI ou avec une chimiothérapie cytotoxique. Une analyse de la qualité du recueil des EI a également été menée afin d'évaluer la pertinence de ces données.

Nous avons inclus tous les essais cliniques randomisés évaluant des IPCI publiés avant décembre 2017. Pour évaluer la qualité du recueil des EI, une série d'items a été définie selon l'extension des recommandations CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) réalisée en 2004⁷⁶. Les taux d'EI graves, de grade 5 ainsi que ceux responsables d'un arrêt de traitement ont été recueillis pour chaque catégorie d'EI. Les EI de nature immune ont été également recueillis quand ceux-ci étaient disponibles. Les estimations globales des taux d'EI ont été réalisées en utilisant un modèle linéaire mixte généralisé.

Trente-cinq essais cliniques randomisés ont été pris en compte dans cette analyse, incluant 16485 patients. La qualité globale du recueil des EI était satisfaisante, mais certains items concernant les méthodes de recueil des données ainsi que leur analyse restaient peu rapportés. Les EI de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 14% (IC 95% 12-16) des patients traités par anti-PD-(L)1, 34% des patients traités par anti-CTLA-4 (IC 95% 27-42), 55% des patients traités par une association d'IPCI (IC 95% 51-59) et chez 46% des patients traités par une association IPCI-chimiothérapie (IC 95% 40-53). Le profil d'effets indésirables est différent selon la catégorie de traitement avec des taux plus élevés de troubles thyroïdiens, de dyspnées et de pneumopathies pour les anti-PD-(L)1, d'hypophysite et de diarrhées pour les anti-CTLA-4 et des effets secondaires cutanés comparables entre les 2 groupes.

L'utilisation des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, plus particulièrement en association, est responsable d'un taux significativement plus élevé d'effets indésirables de grade ≥ 3 . Le nombre croissant de patients traités par immunothérapie nécessite une optimisation de la prise en charge des effets indésirables de nature immune car ceux-ci sont fréquents et potentiellement graves bien qu'ils demeurent parfois méconnus et sous-évalués.

III. REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. Données générales et toxicités non spécifiques d'organe

Une méta-analyse publiée en 2015⁷⁷ incluant 1265 patients a permis d'évaluer la toxicité des anti-CTLA-4. Celle-ci retrouve une toxicité dépendante de la dose, avec des EI de tous grades estimés à 61 % pour l'ipilimumab à la dose de 3mg/kg contre 79% à 10 mg/kg. Dans une autre méta-analyse⁷⁸ constituée de 125 essais cliniques parus en 2018 et incluant 20128 patients traités par anti-PD-(L)-1 - nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab - , cette relation n'est pas mise en évidence. La dose-dépendance de la toxicité des IPCI n'a pas été étudiée dans notre analyse, notamment en raison du choix de n'inclure que des essais cliniques randomisés, principalement de phase III, avec une très faible hétérogénéité des doses d'IPCI, qui avaient été définies dans la phase plus précoce de leur développement.

Les EI de tous grades sont évalués à 66% pour les anti-PD-(L)1 et à 72% pour les anti-CTLA-4 d'après les méta-analyses sus-citées^{77,78}, avec des taux d'EI de grade ≥ 3 respectivement de 14% et 24%. Ces taux sont inférieurs à ceux de notre analyse, plus particulièrement pour les anti-CTLA-4, ce qui peut être partiellement expliqué par des effectifs nettement plus faibles dans la méta-analyse citée plus haut.

Ainsi, les IPCI peuvent avoir des conséquences graves, avec des décès toxiques décrits dans une majorité des essais cliniques pivots. Une méta-analyse récente⁷⁹ utilisant la base Vigilyze a permis de compiler 613 décès imputés aux IPCI entre 2009 et janvier 2018. Chez les patients traités par anti-CTLA-4, la cause de décès la plus fréquente était la colite, retrouvée chez 135 patients soit 70% de l'échantillon. Les décès liés aux anti-PD-(L)1 étaient principalement liés à des pneumopathies interstitielles (333 patients, 35%), des hépatites (115 patients, 22%) ainsi qu'à une atteinte neurologique (50 patients, 15%). Les décès liés à une combinaison d'IPCI étaient attribuables en grande partie à des colites (32 patients, 37%) et à des myocardites (22 patients, 25%).

Ces effets secondaires de grade 5 survenaient de manière précoce avec une médiane de 14,5 jours pour les patients traités par une combinaison d'IPCI et de 40 jours pour ceux sous anti-PD-(L)1 ou anti-CTLA-4 en monothérapie). La fréquence des décès toxiques reste non négligeable d'après Vigilyze, avec des taux estimés à 0.36-0.38% dans le groupe anti-PD-(L)1, 1.08% dans le groupe anti-CTLA-4) et de 1.23% association d'IPCI pour les patients ayant reçu une association d'IPCI.

Ces données sont comparables à nos résultats, avec cependant une différence notable pour les associations d'IPCI. En effet, notre analyse retrouve une mortalité relative au traitement de 0.1%, probablement en lien avec le faible effectif analysé, mais également une attention plus particulière portée aux toxicités graves dans le cadre des essais cliniques en comparaison aux données de vraie vie telles que rapportées par Vigilyze.

La fatigue est l'EI le plus fréquent en cas d'utilisation d'IPCI, avec une fréquence estimée à 18.26% (tout grade) et 0.89% de grade ≥ 3 dans la méta-analyse évaluant les anti-PD-(L)1⁷⁸. Ces valeurs sont similaires à celles générées par notre analyse. On regrette par ailleurs de ne pas avoir de données de fiabilité suffisante pour les anti-CTLA-4 ou les associations d'IPCI, s'agissant en effet d'un EI non spécifique, non inclus de manière systématique dans les méta-analyses. Son interprétation reste soumise à réserve, car en raison de sa nature non spécifique, il peut être le premier symptôme précédant l'apparition d'autres EI, notamment les endocrinopathies.

Les IPCI présentent par ailleurs une toxicité en lien avec leur classe thérapeutique - décrite avec tous les anticorps monoclonaux - correspondant à une réaction d'hypersensibilité principalement de type III (hypersensibilité à complexes immuns), avec cependant dans de rares cas des réactions de type I (hypersensibilité immédiate, médiée par les IgE), II (hypersensibilité cytotoxique ou cytolytique, médiée par les IgM/IgG), et IV (hypersensibilité retardée, médiée par les lymphocytes) selon la classification de Gell and Coombs⁸⁰. Ces réactions de tous grades à la perfusion sont observées chez moins de 10% des patients traités par IPCI, en dehors du traitement par avelumab, où l'on recense jusqu'à 25% de réactions à la perfusion⁸¹, probablement en lien avec son activité ADCC plus importante nécessitant une prémédication par un anti-histaminique et du paracétamol⁸².

En raison de la fréquence des EI liés à l'utilisation des IPCI et de leur spectre différent de manière significative des traitements anti-cancéreux conventionnels, des recommandations émanant des principales sociétés savantes ont été émises^{83,84}. La prise en charge de ces EI varie selon l'organe atteint, mais elle répond à des mesures générales :

- la poursuite du traitement associée à la mise en place d'une surveillance rapprochée en cas d'EI de grade I (en dehors de rares EI d'origine neurologique, hématologique ou cardiaque)
- la suspension du traitement en cas de grade 2, avec introduction d'une corticothérapie et la reprise du traitement à régression jusqu'à un grade 1
- en cas d'EI de grade 3, une corticothérapie à haute dose (prednisolone 1 à 2 mg/kg/j) doit être introduite avec décroissance progressive sur 4 à 6 semaines, avec possibilité de recourir à de l'Infliximab ou d'autres traitements immunosuppresseurs en cas de symptômes cortico-résistants
- la survenue d'une toxicité de grade 4 contre-indique la reprise du traitement, en dehors des endocrinopathies, auquel cas celui-ci peut être repris sous couvert d'une opothérapie substitutive.

2. Toxicité cutanée

La toxicité spécifique d'organe la plus fréquemment liée aux IPCI est l'atteinte cutanée, avec près de la moitié (44%) des patients traités par anti-CTLA-4 atteints d'après la méta-analyse discutée précédemment⁷⁷. Ce chiffre varie de 30 à 40% pour les anti-PD-(L)1 d'après une revue de la littérature de Naidoo⁸⁵. Il s'agit également, en termes de chronologie, de la première toxicité spécifique à apparaître en cas d'utilisation d'IPCI avec une survenue médiane à 3.6 semaines après la mise en place du traitement⁸⁶.

La littérature médicale rapporte en premier lieu de l'atteinte cutanée liée aux IPCI les éruptions cutanées, typiquement maculo-papuleuses, mais qui peuvent également être folliculaires, urticariennes voire se présenter sous la forme d'un syndrome de Sweet⁸⁷. Une méta-analyse ayant inclus 1208 patients traités par ipilimumab entre 2004 et 2011⁸⁸ retrouve un taux de rashes de 24,3% avec 2.3% de grade \geq 3. Une seconde méta-analyse publiée en 2016⁸⁹ et évaluant la toxicité dermatologique chez 1313 patients traités par anti-PD-(L)1 retrouve des taux de rash de 14.3% pour le nivolumab et 16.7% pour le pembrolizumab avec respectivement 1.2% et 1.7% de grade \geq 3. Ces chiffres sont concordants avec nos résultats, avec cependant un nombre de rashes de tout grade plus important dans cette méta-analyse pour les anti-PD-(L)1 - en particulier pour le pembrolizumab - pouvant s'expliquer par des effectifs plus faibles dans la méta-analyse citée ci-dessus. A noter que parmi ces éruptions cutanées, de rares cas de pemphigoïdes bulleuses⁹⁰ ou de syndromes de Stevens-Johnson⁹¹ sont également décrits avec des conséquences potentiellement graves. De même, une évolution vers des formes lichénoides⁹² voire psoriasiques⁹³ est rapportée dans la littérature.

Le prurit est également présent chez 10.6% des patients traités par anti-PD-(L)1 d'après la méta-analyse de Wang⁷⁸ ayant inclus plus de 20000 patients, avec moins de 1% de prurit grave, ce qui est en adéquation avec nos résultats. Il n'existe pas à notre connaissance de méta-analyses

présentant des données robustes sur le prurit sous traitement par anti-CTLA-4, bien qu'une méta-analyse incluant des patients traités par thérapie ciblée ou immunothérapie⁹⁴ retrouve dans le sous-groupe de patients traités par ipilimumab (n=336), des taux similaires à nos résultats, avec 30.7% de prurit de tout grade et 1% de grade ≥ 3 .

La survenue d'un vitiligo est également retrouvée chez 3.3% des patients traités par anti-PD-(L)1 d'après Wang⁷⁸ avec des chiffres proches de 2% en cas de traitement par ipilimumab⁹⁵, sans que l'on ne dispose de données de méta-analyse fiables pour les anti-CTLA-4. La faible incidence de cet EI spécifique n'a pu permettre de l'inclure dans notre méta-analyse en raison de sa faible représentation dans les essais cliniques analysés. La dépigmentation cutanée semble survenir principalement chez les patients atteints d'un mélanome⁹³, avec une possible corrélation à l'efficacité du traitement, notamment par pembrolizumab^{96,97}. Cette considération peut s'expliquer par une réaction croisée entre des antigènes communs aux mélanomes et aux mélanocytes normaux^{98,99}.

Des cas d'alopecie - en grande majorité partielle - sont également rapportés lors de traitements par IPCI, avec une fréquence d'environ 1%¹⁰⁰⁻¹⁰² d'après une analyse individuelle des données publiées dans les essais cliniques.

L'atteinte de la muqueuse buccale est également décrite sous la forme de mucites ou d'éruptions lichénoïdes, avec également des dermato-polymyosites^{103,104}, des syndromes secs (Gougerot-Sjögren)¹⁰⁵ ainsi que de très rares atteintes unguéales¹⁰² qui sont également décrites dans la littérature médicale, sans estimation évidente de leur fréquence en raison de leur rareté.

3. Toxicité digestive

D'après une méta analyse - publiée en 2018 - incluant 8863 patients traités par IPCI et évaluant leur toxicité sur le tractus digestif⁷³, les colites de tout grade sont retrouvées chez 9.1% des patients traités par ipilimumab et 1.3% en cas de traitement par anti-PD-(L)1, avec respectivement 6.8% et 0.9% de colites sévères ainsi que 7.9% et 1.2% de diarrhées de grade ≥ 3 dans ces deux populations, résultats semblables à ceux de notre analyse. L'association d'un anti-CTLA-4 à un anti-PD-1 majore cette toxicité, avec des taux de colites graves allant jusqu'à 9% sur des données issues uniquement d'essais cliniques sans analyse groupée¹⁰⁶.

La survenue de diarrhées est décrite comme un facteur prédictif indépendant de réponse au traitement (amélioration de la survie globale) dans une analyse monocentrique (MD Anderson)⁷³, mais ces données n'ont pas été confirmées pour l'heure. La diarrhée est surtout considérée comme l'élément principal - présente dans 92% des cas⁷⁵ - nécessaire au diagnostic de colite, en association à des douleurs abdominales ainsi qu'à des signes radiologiques ou endoscopiques. Les colites apparaissent généralement entre six et huit semaines après le début du traitement par ipilimumab⁸⁷, même si des toxicités retardées apparaissant plus d'un an après l'initiation du traitement ont été décrites¹⁰⁷. A noter également que la survenue d'une colite lors d'un traitement par ipilimumab (en association à un anti-PD-(L)1) ne contre-indique pas la poursuite ou un traitement ultérieur par anti-PD-(L)1, du fait de très rares cas de récurrences¹⁰⁸.

Les IPCI sont également responsables d'une toxicité hépatique, représentée principalement par une élévation - symptomatique ou non - des transaminases. La fréquence de l'atteinte hépatique demeure faible, avec d'après la méta-analyse de Wang⁷⁸ environ 3% de patients présentant une cytolyse avec très peu de toxicités sévères (<1% de grades ≥ 3), ces chiffres étant légèrement inférieurs à nos résultats. Il n'existe pas de données méta-analytiques notamment en cas de traitement par anti-CTLA-4, bien que, dans les essais cliniques, jusqu'à 9% des patients présentent une toxicité hépatique. On observe une franche élévation de l'hépatotoxicité en cas d'association d'IPCI (jusqu'à 20% tout grade, 11% de grades ≥ 3)⁷¹, qui se majore encore en cas

d'adjonction d'une thérapie ciblée ou d'une chimiothérapie à un IPCI^{109,110}, ces données, issues d'analyses individuelles des essais publiés, retrouvant des résultats similaires aux nôtres. Les toxicités hépatiques semblent apparaître de 6 à 14 semaines après l'initiation du traitement⁸³ (avec toujours de rares cas d'hépatotoxicité différée) et restent très fréquemment asymptomatiques.

Les nausées sont un EI peu spécifique mais très fréquent, avec d'après la méta-analyse déjà précitée de Wang⁷⁸ 8.4% des patients concernés, en l'absence de données méta-analytiques pour les anti-CTLA-4. Des pancréatites aiguës ont été reportées dans la littérature, avec cependant de très rares pancréatites avérées, mais seulement des élévations asymptomatiques de l'amylase et de la lipase¹¹¹.

4. Toxicité pulmonaire

La toxicité pulmonaire liée aux IPCI se présente de manière habituelle sous la forme d'une atteinte interstitielle¹¹². Une méta-analyse évaluant ces pneumopathies interstitielles chez 5038 patients traités par anti-PD-(L)¹¹³ met en évidence des taux plus élevés de pneumopathies en cas d'utilisation d'anti-PD-1 (3.6%, dont 1.3% grade \geq 3) par rapport aux anti-PD-L1 (1.1%, dont 0.4% grade \geq 3), nos données étant comparables à celles des anti-PD-1, probablement en raison du faible nombre de patients traités par anti-PD-L1 dans la méta-analyse sus-citée¹¹³. Malgré l'absence de données issues d'une analyse groupée, la littérature médicale rapporte moins de 1% de pneumopathies interstitielles chez les patients traités par ipilimumab¹¹⁴, avec la découverte fréquente à l'imagerie de cette atteinte interstitielle asymptomatique, régressant spontanément à l'arrêt du traitement. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la prévalence des pneumopathies interstitielles chez les patients traités pour un cancer du poumon non à petites cellules¹¹⁵ même si certaines études^{85,116} le suggèrent. Cela pourrait s'expliquer par le profil des patients traités, l'atteinte pulmonaire interstitielle apparaissant de manière plus fréquente chez les hommes fumeurs (sevrés ou non)¹¹⁷.

Lorsqu'elle est symptomatique, la pneumopathie interstitielle est principalement associée à une dyspnée (53% des cas), une toux (35%)¹¹⁵, voire de la fièvre ou des douleurs thoraciques. Sa présentation clinique et radiologique peut être variable, avec une prédominance de pneumopathies organisées cryptogéniques, mais également la description de pneumopathies d'hypersensibilité, de pneumopathies interstitielles non spécifiques, de pneumopathies interstitielles aiguës voire de syndromes de détresse respiratoire aiguë¹¹⁸. Le délai médian d'apparition des pneumopathies interstitielles est de 2.8 mois après l'initiation du traitement, avec une toxicité plus précoce chez les patients traités pour un cancer du poumon¹¹⁷.

De rares cas de sarcoïdose¹¹⁹⁻¹²¹ sont également rapportés, avec la présence de manifestations extra-pulmonaires, d'évolution favorable après une prise en charge habituelle de ces pathologies granulomateuses.

5. Toxicité endocrinienne

Selon une méta-analyse publiée en 2018⁷⁴ évaluant la toxicité endocrinienne chez 7551 patients traités par IPCI, plus de 10% des patients traités présentent un EI de nature endocrinienne entraînant une répercussion clinique. Cette toxicité atteint principalement deux organes, la glande thyroïde et l'hypophyse. D'après ces données, de 6 à 20% des patients traités par IPCI vont présenter un déséquilibre thyroïdien, avec une prévalence plus importante des hypothyroïdies (6.6% tout grade et tout type d'IPCI compris, 0.12% grade \geq 3) par rapport aux hyperthyroïdies (2.9% avec seulement 0.1% de grades \geq 3). La fréquence des hypothyroïdies de

tout grade est plus élevée en cas d'association d'IPCI (13.2%) que lors d'une monothérapie par anti-PD-(L)1 (7%) ou anti-CTLA-4 (3.8%)⁷⁴. Il en est de même pour les hyperthyroïdies avec des fréquences évaluées respectivement à 8%, 3.2% et 1.7%. Ces données sont en parfaite cohérence avec celles issues de notre analyse. Les hyperthyroïdies semblent être fréquemment asymptomatiques et transitoires, car précédant les hypothyroïdies - délai médian d'apparition de 5.3 semaines contre 10.4 semaines^{122,123} - elles-mêmes induites par une destruction du parenchyme thyroïdien^{124,125}, nécessitant souvent le maintien d'une opothérapie substitutive au long cours⁸⁵. Les dysfonctions thyroïdiennes sont dans la majorité des cas, asymptomatiques, entraînant une probable sous-évaluation de leur fréquence et justifiant d'une surveillance étroite des hormones thyroïdiennes en cours de traitement.

L'atteinte centrale (hypophysite) liée aux IPCI demeure plus rare que l'atteinte thyroïdienne, avec des taux allant jusqu'à 16% (5% de grades \geq 3) décrits initialement avec l'ipilimumab à la dose de 10mg/kg. A la dose de 3mg/kg (recommandée), la fréquence des hypophysites de tout grade est de 3.2%, contre moins de 0.4% en cas d'utilisation d'anti-PD-(L)1 et jusqu'à 6.4% en cas d'association d'IPCI d'après la méta-analyse citée précédemment⁷⁴. Le délai d'apparition médian de l'hypophysite après l'introduction des anti-CTLA-4 est de huit à neuf semaines⁸⁷, avec un diagnostic rendu difficile par l'absence de symptômes spécifiques. La mortalité liée aux hypophysites reste cependant faible, avec 15 décès toxiques sur l'ensemble de la base Vigilyze⁷⁹, dont deux tiers sont imputables à l'ipilimumab.

D'après cette même méta-analyse, la survenue d'une insuffisance surrénalienne ou d'un diabète insulino-requérant est décrite en cas d'utilisation des IPCI, avec des taux restants très faibles (0.7% et 0.2% respectivement) et uniquement 0.2% et 0.1% de grades \geq 3 rendant leur analyse de manière groupée difficile en raison de leur petit nombre⁷⁴.

6. Toxicité cardiovasculaire

Les premières données sur la toxicité cardiovasculaire liée à l'usage des ICPI sont apparues dans des case-reports issus des premiers essais de phase II-III, avec notamment deux cas de myocardite fulminante, survenus après une dose unique de la combinaison nivolumab-ipilimumab¹²⁶

Une première méta-analyse de 22 essais d'anti-PD-1 ou anti-PD-L1 dans le cancer du poumon non à petites cellules, publiée en 2017¹²⁷, retrouve des taux similaires à ceux émanant des données de la base de pharmacovigilance de BMS, avec 2% d'insuffisance cardiaque, 2% d'accidents vasculaires cérébraux, 1% d'arrêts cardio-respiratoires et 1% d'infarctus myocardique. L'analyse des données de Vigilyze retrouve quant à elle des taux de myocardite et de maladies péricardiques ainsi que de vascularites (notamment temporales, pouvant être responsables de cécité) relativement faibles. Les anti-PD-(L)1 semblent être plus toxiques que les anti-CTLA-4, avec une augmentation de la toxicité en cas d'association, avec 0.41% de myocardites pour les anti-PD-(L)1, 0.07% pour les anti-CTLA-4 et 1.33% en cas d'association. Pour les atteintes péricardiques et les vascularites, ces taux sont respectivement de 0.36 et 0.27% pour les anti-PD-(L)1, 0.16 et 0.22% pour les anti-CTLA-4 et de 0.33% en association. Les maladies péricardiques semblent être plus fréquentes en cas de cancer du poumon (56%), alors que la myocardite (41%) et la vascularite (60%) ont été plus fréquemment signalées chez les patients atteints de mélanome¹²⁸.

La toxicité cardio-vasculaire semble apparaître de manière précoce¹²⁹, avec par exemple 64% des cas de myocardite apparaissant après une ou deux doses seulement d'immunothérapie et 76% dans les six premières semaines. Cette constatation est confirmée par une revue systématique¹³⁰ qui a analysé les données de douze patients issus de deux centres français de

cardio-oncologie ainsi que de dix-huit cas issus de la littérature. Le délai médian d'apparition d'une toxicité cardiovasculaire était de 65 jours après le début de l'immunothérapie avec une médiane de trois cures. Les données d'une cohorte de 35 cas¹³¹ sont concordantes, avec 81% des cas de myocardite survenant lors des quatre premières cures d'immunothérapie.

Selon une analyse élargie de Vigilyze, les toxicités cardiovasculaires sont graves dans la majorité des cas (> 80%), le décès étant survenu pour 61 des 122 cas (50%) de myocardite et dans vingt des 95 cas (21%) de maladie péricardique¹²⁸.

La toxicité cardiovasculaire de l'immunothérapie fut initialement peu décrite dans la littérature médicale, mais paraît augmenter de manière significative dans le temps avec 75% des toxicités reportées sur l'année 2017 dans Vigilyze¹²⁹. Les causes de cette augmentation ne sont pas clairement connues, mais l'association d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire entre eux ou avec des chimiothérapies ou des thérapies ciblées cardiotoxiques mais également une meilleure connaissance des effets secondaires cardiovasculaires semblent en être responsables¹³². En raison de leur faible prévalence, les données de toxicité cardiovasculaire sont absentes de notre travail.

7. Autres toxicités

Les EI touchant le système nerveux central ou périphérique sont décrits chez 1 à 3% des patients traités par IPCI, avec une nette augmentation de leur fréquence en cas d'association de deux immunothérapies (jusqu'à 14% d'EI tout grade)¹³³, ces données étant issues d'une analyse non groupée. L'hypophysite est le principal EI neurologique des IPCI, avec une symptomatologie parfois non spécifique (asthénie et céphalées) qui rend son diagnostic complexe et nécessite une prise en charge spécialisée. Sa fréquence a déjà été discutée dans la partie sur les toxicités endocriniennes.

La survenue de myasthénies acquises apparaît également dans la littérature médicale sous la forme de nombreux cas reports chez des patients traités par anti-CTLA-4, anti-PD-(L)1 ou par des combinaisons d'IPCI, avec une incidence demeurant très faible (0,1 à 0,2%)¹³⁴⁻¹³⁶, qui semble être équivalente à celle des encéphalites^{137,138}, dont certaines peuvent être mortelles¹³⁹. Des cas de méningites aseptiques sont également décrits, principalement pour les anti-CTLA-4^{140,141}.

Les polyneuropathies (sensitives ou motrices) sont décrites chez 3% des patients traités par IPCI¹⁴², avec pour 0,1% à 0,2% des patients traités la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré¹⁴³⁻¹⁴⁵ dont un cas mortel survenu au décours d'un traitement adjuvant d'un mélanome par ipilimumab¹⁴⁶.

De rares complications telles des syndromes d'encéphalopathie postérieure réversibles¹⁴⁷, de myélites transverses¹⁴⁸ ou de pan-cérébellites¹⁴⁹ ont également été rapportés, mais leur prévalence reste anecdotique, avec pour la plupart des EI sus-cités l'absence de données méta-analytiques pour faciliter leur interprétation.

La survenue d'EI atteignant le système oculaire est également observée avec l'utilisation des IPCI. Par exemple, les uvéites, épisclérites ou conjonctivites sont peu fréquentes^{95,150-153}, avec moins de 1% des patients traités par anti-CTLA-4 ou par anti-PD-(L)1 (0,29% d'après la méta-analyse de Wang⁷⁸), avec cependant une tendance à l'augmentation de la fréquence de ces toxicités en cas d'association¹⁵⁴. Un cas d'orbitopathie euthyroïdienne a également été reporté¹⁵⁵.

Une atteinte rhumatologique liée à l'utilisation des IPCI a également été rapportée dans la littérature, avec principalement des arthralgies (1-43% tout grade) et des myalgies (1-20% tout grade) sans différence significative entre anti-PD-(L)1 et anti-CTLA-4. Des EI plus rares (jusqu'à une vingtaine de cas reports publiés) font état de l'apparition d'arthrites inflammatoires, de

syndromes secs (type Gougerot-Sjögren)¹⁰⁵ et de dermato-polymyosites^{103,156,157}, potentiellement graves.

La toxicité hématologique des IPCI reste peu décrite, les données concernant les cytopénies étant souvent absentes des publications en raison de leur fréquence jugée faible. Cependant, une méta-analyse récente incluant 9324 patients⁷² et s'intéressant uniquement aux tumeurs solides retrouve tout de même 9.8% d'anémies de tout grade (5% grade \geq 3), qui peuvent être expliquées au moins partiellement par un état inflammatoire lié à la pathologie tumorale et les éventuels traitements préexistants. Les autres cytopénies semblent rester négligeables, avec 1% de neutropénies (tout grade) dont 0.45% de neutropénies fébriles et 2.8% de thrombopénies (1.8% grade \geq 3). Le mécanisme de cette toxicité hématologique demeure inconnu, sans certitude réelle de l'imputabilité des IPCI.

Les IPCI peuvent également être pourvoyeurs d'une toxicité rénale avec 2.2% d'insuffisances rénales aiguës, dont 0.6% de grade \geq 3, ces chiffres étant plus importants en cas d'association d'IPCI^{158,159}. Celle-ci se présente le plus fréquemment sous la forme d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë, avec de rares cas de glomérulonéphrites et de microangiopathies thrombotiques^{160,161}.

La faible prévalence de ces EI - en dehors de l'atteinte hématologique - explique l'absence de méta-analyses s'intéressant à ces toxicités et rend délicate l'interprétation de ces données. Par ailleurs, ces toxicités rares n'ont pas pu être intégrées dans notre travail car de nombreux essais cliniques ne notifient que les EI avec une fréquence $> 1\%$.

IV. ARTICLE

Version finale de l'article, publiée en ligne dans International Journal of Cancer en date du 17 janvier 2019, publication papier dans le volume 145, Issue 3, Pages 639-648.

L'annexe 1 n'a pas été incluse dans ce manuscrit, elle est disponible en ligne sur le site de l'International Journal of Cancer.

<https://doi.org/10.1002/ijc.32132>

A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors

Patrick Arnaud-Coffin^{1,2,3}, Denis Maillet^{1,2}, Hui K. Gan^{4,5,6}, Jean-Jacques Stelmes⁷, Benoit You^{1,2,3}, Stephane Dalle^{2,3,8} and Julien Péron^{1,2,3,9,10}

¹Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon (IC-HCL), Pierre-Bénite, France

²Department of ImmuCare (Immunology Cancer Research), Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

³Faculté de Médecine Lyon-Sud, Lyon 1 University, EMR 3738, Oullins, France

⁴Olivia Newton-John Cancer Research Institute, Heidelberg, VIC, Australia

⁵School of Cancer Medicine, La Trobe University, Heidelberg, VIC, Australia

⁶Department of Medicine, Melbourne University, Melbourne, VIC, Australia

⁷Department of Radiation Oncology, University Hospital of Zurich, Zürich, Switzerland

⁸Department of Dermatology, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France

⁹Department of Statistics unit, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France

¹⁰CNRS, UMR 5558 Biometry and Evolutionary Biology Laboratory, Université Lyon 1, Villeurbanne, France

The advent of immune checkpoint-inhibitors (CPI) has transformed treatment for several cancer types. This review was performed to assess the rate of adverse events (AEs) associated with the use of CPI, alone or in combinations. A review of AEs reporting quality was also performed. All publications of Randomized Clinical Trials (RCTs) assessing CPI published before December 2017 were included. To investigate the quality of AEs reporting, a set of items was defined based on the 2004 CONSORT harms extension statement. Rates of Grade 5, serious, and study-withdrawal related AEs were collected in each treatment category. Specific immune related AEs (irAEs) were also collected when available. Pooled estimates of adverse event rates were calculated by using generalized linear mixed model. A total of 35 RCTs including 16,485 patients were included. The overall quality of AEs reporting was satisfactory, but items pertaining to methods of data collection and analysis were infrequently reported. Grade ≥ 3 AEs were reported for 14% (95% CI 12–16) of patients treated with PD(L)-1 inhibitors, 34% (95% CI 27–42) of patients treated with CTLA-4 inhibitors, 55% (95% CI 51–59) of patients on CPI combinations and 46% (95% CI 40–53) of patients on immunotherapy-chemotherapy combination. The profile of irAEs was different among the treatment categories. The use of CPI, especially in combination, is associated with significant rates of Grade ≥ 3 AEs. Healthcare planning should anticipate the expected high number of patients presenting with irAEs in the future.

Introduction

A careful balance between toxicity and efficacy is necessary to evaluate the overall effect of a treatment, especially in oncology. Both US Food and Drug Administration¹ and the European Medicines Agency² have stressed out the importance of a structured and transparent approach to benefit–risk assessment concerning the evaluation of new therapies.

During the last decade, anti-tumoral immunotherapies,³ based historically on interleukins, interferon alpha, or vaccines,^{4–8} have presented a major breakthrough with the advent of immune checkpoint-inhibitors (CPI). Monoclonal antibodies and especially those targeting Cytotoxic T-Lymphocyte–Associated antigen

4 (CTLA-4),⁹ Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1), and Programmed-cell-Death 1 (PD-1),^{10–12} used alone or in combination with another CPI or a cytotoxic chemotherapy, have shown a significant improvement in overall survival (OS) and/or progression-free survival (PFS) in several clinical settings.^{13–15}

Toxicity profiles of CPI are different in comparison to toxicities seen with chemotherapies or targeted therapies comprised of immune mediated disorders.^{16–18} Thus many investigators involved in immuno-oncological trials faced difficulties to properly assess and report this new type of AEs.¹⁹ Upcoming trial-development strategies of combined therapies based on CPI in combination with cytotoxic agents such as chemotherapy;

Key words: adverse event, immune checkpoint inhibitors, systematic review, quality control, immune toxicity

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest to disclose.

DOI: 10.1002/ijc.32132

History: Received 4 Sep 2018; Accepted 2 Jan 2019; Online 17 Jan 2019

Correspondence to: Dr Julien Péron, Department of Medical Oncology. Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, F-69310. 165, chemin du grand revoyet 69495 Pierre-Bénite, France, Tel.: +33-4-78-86-43-18, Fax: +33-4-78-86-43-56, E-mail: julien.peron@chu-lyon.fr

What's new?

Even the most promising therapies are of little value in the clinic if they're too toxic. With the advent of new immunotherapies, evaluating benefit vs. risk has become more complex than for standard chemotherapies. In this analysis, the authors found that treatment with immune checkpoint-inhibitors (CPI) is associated with significant rates of adverse events (AEs) of Grade \geq 3, especially when used in combination with other types of therapy. Healthcare planning should anticipate an increased number of patients presenting with immune-related and other AEs in the future.

targeted therapy or even local therapy treatments such as radiation therapy might further increase the rate of toxicities and therefore make benefit–risk assessment of new treatment combinations even more challenging.

Since the first publication of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement, reporting in Randomized Clinical Trials (RCTs) has improved.^{20–22} The CONSORT Statement was completed in 2004²³ with a set of 10 specific recommendations on AEs reporting. However, the reporting of treatments toxicities remained challenging. A substantial heterogeneity in AEs data collection, analysis, and reporting has been identified in several studies.^{24,25} This may affect the number and severity of reported AEs.²⁶

This review was performed to assess the rate of key AEs (namely grade 5 AEs, AEs leading to study withdrawal, and serious AEs) and several AEs of special interest such as immune related AEs associated with the use of CPI alone or in a combination setting. A quality assessment review of AEs-report in immuno-oncology RCTs was also performed in order to determinate the reliability of available evidence on AEs.

Methods**Trial selection**

We searched MEDLINE *via* PubMed (<http://www.pubmed.gov>) in order to identify all publications of RCTs assessing immune checkpoint inhibitors.

The search was performed in December 2017, for CTLA-4 inhibitors (Ipilimumab and Tremelimumab), PD-1 inhibitors (Nivolumab and Pembrolizumab) and PD-L1 inhibitors (Atezolizumab, Avelumab and Durvalumab) using the drug name and the term “randomized” as keywords. “English”, “clinical trials”, or “randomized controlled trial” were used as limits. Exclusion criteria were as follows: hematology trials; phase I or IV trials; overviews, and secondary reports on previously published trials.

Definition of trial characteristics

Trials were considered as industry funded if a RCT received any form of industry funding with the exception of studies where only drug(s) was provided but without any funding.

A positive trial was defined as one in which the experimental arm was deemed to be superior to the standard arm for the primary endpoint by the authors. A negative study was defined as one in which the experimental arm was deemed not superior to the standard arm for the primary endpoint. The trial positivity status was considered as not stated when

there was no formal statistical testing. The authors' assessment of the overall toxicity profile of the experimental arm was based on conclusions in the abstract or in the discussion section of articles. The toxicity of experimental arms was categorized as more toxic, less toxic, acceptable, or not stated according to author's conclusions.

Neoadjuvant and adjuvant setting was defined based on the administration schedule of the experimental CPI before or after a curative local treatment for a localized tumor, whereas metastatic stage included patients with metastasis or locally advanced unresectable disease. Phase II studies were defined as comparative if patients were randomized and a statistical comparison between the different arms was planned by the trial investigators.

Quality assessment of adverse events reports

Similar to previous studies investigating the quality of AE reporting in clinical trials^{19,24} a set of items was defined by three of the authors (J.P., D.M., and B.Y.) based on the 2004 CONSORT harms extension statement.²³ A total of 16 items were derived from the 10 recommendations (Table S1 in the Supporting Information). These items were chosen because they all referred to objectively measurable, different, and important aspects of AE reporting. For these recommendations with several subcomponents, a score was provided for each of them. The ninth recommendation of the 2004 CONSORT extension was excluded because subgroup analysis for AEs was rarely performed.

A standardized data extraction form had been previously tested by two investigators (J.P. and D.M.).²⁴ This included the following guidelines to ensure homogenous data extraction for those recommendations potentially at risk for interpretation: AEs were defined by the authors as “adequately” (item 3b) if relevant AEs were formally defined or if AEs were collected according to a commonly accepted standard (such as National Cancer Institute Common Toxicity Criteria or WHO criteria). An adequate reporting of “how harms data were collected” (item 4a) required at least a description of the collection circumstances (e.g., during periodic physical examination, phone interviews or using diaries); and for the requirement of a separate reporting of serious AEs (item 8b), frequencies of grade 3 and 4 AEs that were provided separately or in aggregate were considered as adequate.

The attribution of treatment causality for AEs was defined as clear when the methods used to attribute causality were explained in the methods section.

Adverse events rate

The absolute number of grade 5 AEs, AEs leading to study withdrawal, and serious AEs (SAEs) was collected in accordance to the treatment arm for all included trials when available. The rates of several adverse events of special interest for this review were also collected when available including: adrenal insufficiency, anorexia, arthralgia, AST or ALT elevation, colitis, diarrhea, dyspnea, fatigue, hyperthyroidism, hypothyroidism, hypophysitis, mucositis, myositis, nausea, neuropathy, pneumonitis, pruritus, rash, thyroiditis. The rate of adverse events was collected for all grade, and then limited to grade ≥ 3 .

Immune-related adverse events (irAEs) were defined as AEs at least possibly related to the study drugs and that were consistent with an immune phenomenon, such as hyperthyroidism, hypothyroidism, hypophysitis, adrenal insufficiency, colitis and pneumonitis. The timing of immune adverse event occurrence was defined as the time between the beginning of the drug study and the occurrence of an immune AE, whereas the timing of immune adverse event resolution was the time until the resolution of immune AE after its occurrence.

Statistical analysis

Most analyses were descriptive. Proportions were calculated for categorical data, whereas median and interquartile ranges were calculated for continuous data. Trial treatments were grouped in 5 treatment categories: CTLA-4 inhibitors; PD (L)-1 inhibitors; immunotherapies combination; immunotherapy and chemotherapy combination and cytotoxic chemotherapy. Due to the fact that the trials included were conducted across different clinical settings with various experimental treatments and various procedures for data collection and analysis, the rate of immune adverse events was expected to be heterogeneous even in a given treatment category. Pooled estimates of adverse event rates were then calculated by using generalized linear mixed model. Heterogeneity was assessed by inspection of the forest plots, Cochran's chi-squared tests, and I^2 statistic percentage. In order to reduce the heterogeneity between trials, the analyses were also performed among specific subgroups defined by type of therapy, tumor site, year of publication, and trial positivity. Random effect models were always used, independently of the statistical assessment of the heterogeneity. Pooled estimates were not performed when data from less than 2 trial arms were available. Statistical analyses were performed using R Software v3.3.2 (<http://www.R-project.org/>), and pooled estimates were calculated using the `metaprop` function of the `metafor` package.

Results

Characteristics of selected RCTs

From the 386 trials initially screened, 41 were assessed for eligibility and a total of 35 RCTs investigating 79 trial arms were included in this analysis (Fig. 1, Appendix 2). Most screened trials were excluded because there were not randomized

controlled trials. Six trials were then rejected because of exclusion criteria: hematology trials ($n = 1$) phase I or IV trials ($n = 2$), overviews ($n = 1$), and secondary reports on previously published trials ($n = 2$). PD(L)-1 inhibition was assessed in 24 RCTs arms, while 19 arms investigated CTLA-4 inhibitors alone, 8 investigated CPI in combination with a chemotherapy, and only 4 trial arms investigated a combination of different CPI. Chemotherapy was the most frequent control arm ($n = 17$). Most trials were at least partially industry funded ($n = 34$, 97%) and published in journals with Impact Factor superior than 20 ($n = 33$, 94%) (Table 1). The median sample size of trials was 542, with an interquartile range of 231–810. Most trials were phase III RCTs ($n = 23$, 66%) and were positive based on the authors' conclusions for the primary endpoints ($n = 24$, 69%).

CPI have been most frequently assessed in melanoma ($n = 17$, 49%) and lung cancer patients ($n = 11$, 31%). Thirty-two (91%) RCTs were performed in the metastatic or locally advanced stage, whereas only three (9%) trials were performed on neoadjuvant or adjuvant settings.

Adherence to CONSORT statement

All RCTs used the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) to report AEs nature and severity. Items pertaining to methods of data collection and analysis (items 4 to 5, Table S1 in the Supporting Information) were infrequently reported. Especially, no trial reports described how AEs were collected (item 4a), and only 23% of RCTs gave a description of the timing of AEs data collection (item 4b). An adequate description of methods for presenting and analyzing AEs was present in 21% of articles (item 5), while the attribution to trial interventions of reported AEs was clear in 29% (item 4c). The number of treatment withdrawals was reported in 91% of the trials (item 6a). The number of grade 5 AEs was reported in 34 RCTs (97%), whereas description of AEs leading to death (nature of the grade 5 AE) was mentioned in 30 RCTs (86%) (Table 2, and item 6c of Table S1, Supporting Information).

Reporting of immune adverse events

The management of immune related AEs was present in 18 RCTs (51%), whereas the timing of immune AEs occurrence was reported in nine RCTs (26%) and the timing of immune AEs resolution in 11 RCTs (31%). Immune-related AEs frequency was reported separately in 27 RCTs (77%), with a clear definition provided in 12 RCTs (44%) (Table 2).

Toxicity profile

The analysis of AEs included 5,879 patients from 24 trial arms for PD(L)-1 inhibitors; 4,762 patients from 19 trial arms for CTLA-4 inhibitors alone; 545 patients from 4 trial arms for immunotherapy combination; 1,370 patients from 8 trial arms for immunotherapy plus chemotherapy combination; and

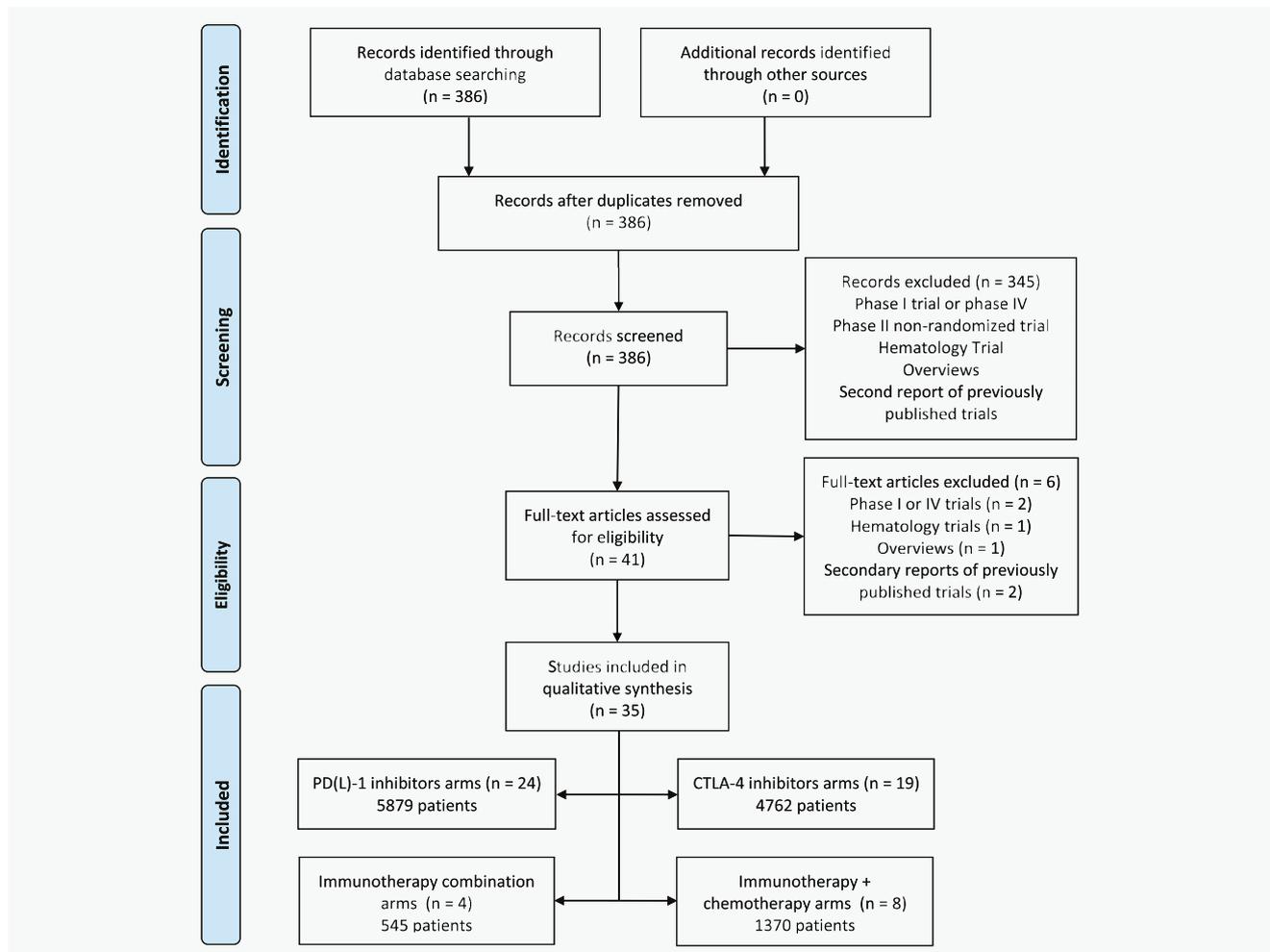


Figure 1. Selection of randomized clinical trials in the systematic review in compliance with PRISMA Statement. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

3,929 patients from 17 trial arms for cytotoxic chemotherapy (Table 3).

Grade ≥ 3 AEs were reported on 14% (95% CI 12–16) of patients treated with PD(L)-1 inhibitors alone, 34% (95% CI 27–42) of patients treated with an CTLA-4 inhibitor alone, 38% (95% CI 33–43) of patients treated with a cytotoxic chemotherapy, 55% (95% CI 51–59) of patients on immunotherapy combinations and 46% (95% CI 40–53) of patients on immunotherapy plus chemotherapy combination (Table 3 and Fig. 2).

The rate of AEs leading to treatment withdrawal was 6% (95% CI 5–8) for PD(L)-1 inhibitors, 21% (95% CI 15–28) CTLA-4 inhibitors, 8% (95% CI 6–11) chemotherapy group, 38% (95% CI 34–42) for immunotherapy, and 13% for immunotherapy plus chemotherapy combination but with substantial heterogeneity across trials (Table 3 and Fig. 3). The rates of deaths related to treatment were below 1.5% in all treatment categories (Table 3, and Fig. S1, Supporting Information).

The most frequent AEs of any grade with PD(L)-1 inhibitors and CTLA-4 inhibitors alone were respectively diarrhea (11 and

36%), fatigue (21 and 25%) pruritus (15 and 25%) and rash (10 and 23%), whereas we noted 8% of grade 3–4 diarrhea for CTLA-4 inhibitors alone (Table 3 and Supporting Information).

For immunotherapy combinations, the rate of any grade diarrhea was 44% (10% grade 3–4), 41% of rash (5% grade 3–4) and 34% of pruritus (2% grade 3–4). Combination of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy was associated with a high rate of AST or ALT elevation (31% any grade, 5% grade 3–4) (Table 3 and Appendix 1, Supporting Information).

The profile of Immune mediated AEs was different for PD (L)-1 inhibitors and CTLA-4 inhibitors. Hypothyroidism, hyperthyroidism, and pneumonitis were more frequent with PD (L)-1 inhibitors, while colitis and hypophysitis were more frequent with CTLA-4 inhibitors. Combination of immune checkpoint inhibitors was associated with a substantial increase of colitis and hypothyroidism compared to PD (L)-1 inhibitors or CTLA-4 inhibitors alone (Table 3).

Among patients receiving a PD(L)-1 inhibitor, 4,653 received a PD-1 inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) and 1,226 a

Table 1. Trial characteristics (*n* = 35)

Study characteristics	Studies		
	<i>n</i>	%	
<i>Year of publication</i>	2010	3	9
	2011	1	3
	2012	2	6
	2013	1	3
	2014	4	11
	2015	9	26
	2016	9	26
	2017	6	17
<i>Tumor site</i>	Lung	11	31
	Skin	17	49
	Urinary System	5	14
	Others	2	6
<i>Sources of trial funding</i>	Government/Foundation	1	3
	Completely funded by industry	33	94
	Partially funded by industry	1	3
<i>Journal impact factor</i>	<10	1	3
	10–20	1	3
	>20	33	94
<i>Trial design</i>	Non-comparative phase II	2	6
	Comparative phase II	9	26
	Phase III	23	66
	Other	1	3
<i>Number of arms</i>	2	26	74
	>2	9	26
<i>Type of therapy (per trial arm)</i>	CTLA-4 inhibitor	19	24
	PD(L)1 inhibitor	24	30
	- PD-L1 inhibitor	3	4
	- PD-1 inhibitor	21	27
	Chemotherapy plus immunotherapy	8	10
	Immunotherapy combination	4	5
	Chemotherapy	17	22
	Best supportive care	5	6
	Molecular targeted therapy	1	1
	Vaccine	1	1
<i>Cancer stage</i>	Adjuvant and/or neoadjuvant	3	9
	Metastatic	32	91
<i>Sample size</i>	Median	542	
	Interquartile range	231–810	
<i>Primary endpoint¹</i>	Overall survival	23	56
	Composite survival endpoint	12	29
	Response	5	12
	Toxicity	1	2
<i>Results of the primary outcome</i>	Positive	24	69
	Negative	9	20
	No formal statistical testing	2	6
<i>Toxicity profile conclusions²</i>	Acceptable	10	31
	Investigational arm more toxic	8	25
	Control arm more toxic	13	41
	No Conclusion	1	3

Abbreviation: RCT, randomized controlled trial.

¹(*n* = 41 because of coprimary endpoints).²Conclusion of the trials' authors.

Table 2. Description of immune AEs reporting

	<i>N</i> = 35
<i>Grade 5 AEs</i>	
Number reported	34 (97%)
Nature reported	30 (86%)
<i>AEs leading to study withdrawal</i>	
Number reported	32 (91%)
Nature reported	13 (47%)
<i>Description of any specific treatment of immune adverse events</i>	
	18 (51%)
<i>Description of the timing of immune adverse events occurrence</i>	
	9 (26%)
<i>Description of the timing of immune adverse events resolution</i>	
	11 (31%)
<i>Use of at least one aggregate variable of immune adverse events</i>	
	<i>N</i> = 27
Clear definition of which adverse events are included in the variable(s)	12 (44%)
<i>Relation between reported AE and study drugs</i>	
	<i>N</i> = 35
Only possibly related AE	30 (85%)

Abbreviation: AEs, adverse events.

PDL-1 inhibitor (Atezolizumab, Avelumab, or Durvalumab). Six percent of patients receiving a PD-1 inhibitor withdrew from the treatment whereas this rate was 10% with PDL-1 inhibitors. Patients treated with PDL-1 inhibitors had also more serious AEs (31 vs. 8% for PD-1 inhibitors) and more grade 3–4 AEs (18 and 13%). Among the 3 trials investigating a PDL-1 inhibitor as a single agent, all included lung cancer patients and all were published after 2015 (Appendix 1). In the group of patients receiving a PD(L)-1 inhibitor, lung cancer patients had more serious AEs (19 vs. 8%) and more grade 3–4 AEs (15 vs. 12%) than melanoma patients. Trials published after 2015 were associated with an increased rate of serious AEs (14 vs. 4% for PD(L)-1 inhibitors, and 36 vs. 14% for CTLA-4 inhibitors), but there was no relevant increase of grade 3–4 AEs (14 vs. 11% for PD(L)-1 inhibitors, and 32 vs. 37% for CTLA-4 inhibitors) (Appendix 1).

Several organ specific AE rates varied among tumor site. For example, the rate of any grade rash was 16% among melanoma patients treated with a PD(L)-1 inhibitor vs. 9% among lung cancer patients in the same treatment group. On the opposite, the rate of any grade pneumonitis was 5% among lung cancer patients vs. 1% among melanoma patients receiving a PD(L)-1 inhibitor.

Discussion

The use of monoclonal antibodies targeting CTLA-4 or PD(L)-1, alone or in combination, was associated with a significant improvement in overall survival or progression-free survival in several RCTs^{13–15} with a benefit–risk assessment commonly considered as favorable.²⁷ In this review, we investigated the quality of AE reporting as a surrogate of the reliability of AE rates reported in RCTs manuscripts. The final objective was to

describe toxicity of CPI by reporting pooled estimates of several important measures of treatment toxicity, as well as pooled estimates of specific adverse events rates by treatment categories.

The overall quality of AEs reporting was acceptable according to the 2004 CONSORT harms extension statement. The reporting quality was higher than the quality observed in a similar review conducted among all oncology RCTs,²⁴ but AEs report remains suboptimal for several methodological items. However, key measures of treatment overall toxicity, such as number of withdrawals due to AEs or number of toxic deaths, were usually adequately reported. Some parameters of immune-checkpoint inhibitors toxicity were often missing. For example the timing of immune adverse events occurrence or resolution was reported in only one-third of articles included in our review. The timing of immune adverse events is a relevant information for clinical practice, as for example skin and gastro-intestinal events have been described to occur precociously with a rapid resolution of about five to six weeks, while endocrine disorders appear later, with a frequent need of prolonged substitutive endocrine therapies.²⁸

This is the first systematic pooled analysis of adverse events rates reported with the use of checkpoint inhibitors in RCTs. Overall, CTLA-4 inhibitors had a higher rate of serious adverse events and treatment withdrawal compared to cytotoxic chemotherapy; PD (L)-1 inhibitors were less toxic. The toxicity profiles were widely different for these three treatment groups. Skin AEs were common to both anti CTLA-4 and PD (L)-1 inhibitors but were more frequent in the CTLA-4 inhibitor treatment group, while they were infrequent for cytotoxic chemotherapies. PD (L)-1 inhibitors were more frequently associated with thyroid adverse events, dyspnea and pneumonitis, as CTLA-4 inhibitors were associated with an increased rate of hypophysitis and gastro-intestinal toxicities.

We also found differences between PD-1 and PDL-1 inhibitors, with less grade 3–4 AEs, less SAEs, and less AEs leading to treatment withdrawal for patients receiving a PD-1 inhibitor. However these results have to be balanced with the fact that PDL-1 inhibitors were investigated in only 3 trials included in this study, all of them in the setting of lung cancer, and all of them published after 2015. These differences in trial characteristics might explain the observed differences in AE rates. Heterogeneous procedures for AE data collection and analysis between pharmaceutical companies might also explain such differences. Different types of immunotherapy may cause different adverse events, and the timing of adverse events is also different according to the type of immunotherapy.^{28,29} As a consequence, patients who have been recently treated with a checkpoint inhibitor and who present an adverse event that can be suspected to be immune-related should ideally be managed in a multi-disciplinary way between oncologists, organ specialists, and emergency care specialists if appropriate.³⁰

The combination of two immune checkpoint inhibitors or their combination with cytotoxic chemotherapy was associated with substantially higher toxicity, with for example more than one third of treatment withdrawal for immune-checkpoint

Table 3. Adverse events description and frequency

	PD(L)1 inhibitor	CTLA-4 inhibitor	Immunotherapy combination	Chemotherapy plus immunotherapy	Cytotoxic Chemotherapy
Number of trial arms	25	18	4	8	17
Median sample size of trial arms (IQR)	266 (142–339)	283 (83–376)	82 (69–149)	69 (42–282)	205 (129–309)
Overall sample size	6,278	4,363	545	1,370	3,929
Measure	Random effect model summary proportion (CI) ¹				
AEs leading to death rate (%)	0.6% (0.3–1.0)	1.3% (0.8–2.0)	0.1% (0.0–17)	1.1% (0.6–2.0)	1.0% (0.7–1.3)
AEs leading to treatment withdrawal rate (%)	6% (5–8)	21% (15–28)	38% (34–42)	13% (7–22)	8% (6–11)
Serious AE rate (%)	12% (7–18)	30% (21–40)	NA	30% (26–34)	17% (12–22)
All nature	All grade Grade 3–4				
Adrenal insufficiency	74% (69–79) 1% (0–2)	89% (81–93) 1% (1–2)	34% (27–42) 0% (0–1)	55% (51–59) NA	46% (40–53) NA
Anorexia	14% (12–16) 0% (0–1)	89% (81–93) 14% (9–21)	34% (27–42) 1% (1–2)	55% (51–59) 1% (0–3)	46% (40–53) 2% (1–3)
Arthralgia	9% (8–11) 0% (0–1)	14% (9–21) 5% (3–9)	17% (14–21) 0% (0–1)	16% (12–20) 0% (0–2)	15% (12–18) 0% (0–1)
AST or ALT elevation	8% (7–11) 0% (0–0)	5% (3–9) 5% (2–9)	11% (8–14) 2% (1–4)	18% (9–31) 9% (6–12)	9% (5–16) 11% (3–36)
Colitis	5% (4–7) 1% (1–2)	5% (2–9) 8% (6–10)	2% (1–4) 5% (4–6)	31% (18–48) 4% (2–7)	11% (3–36) 0% (0–1)
Diarrhea	1% (1–2) 1% (0–1)	8% (6–10) 36% (31–41)	5% (4–6) 8% (6–11)	4% (2–7) 10% (7–13)	0% (0–1) 15% (13–18)
Dyspnea	11% (9–14) 1% (0–1)	6% (2–16) 1% (0–4)	1% (0–4) 10% (8–13)	28% (25–32) NA	1% (1–2) NA
Fatigue	9% (4–20) 1% (0–2)	6% (2–16) 25% (20–31)	1% (0–4) 2% (1–3)	NA 36% (32–41)	NA 5% (3–7)
Hyperthyroidism	21% (18–25) 0% (0–0)	1% (1–1) 4% (2–7)	4% (3–7) NA	24% (17–33) NA	25% (20–30) 1% (0–2)
Hypophysitis	5% (4–6) 1% (0–1)	4% (2–7) 4% (2–7)	NA 2% (1–3)	NA 0% (0–0)	1% (0–2) 0% (0–NA)
Hypothyroidism	1% (0–1) 0% (0–0)	4% (2–7) 3% (2–5)	2% (1–3) 0% (0–0)	NA 0% (0–2)	0% (0–NA) 1% (0–1)
Mucositis	8% (7–9) 0% (0–0)	0% (0–0) NA	0% (0–0) NA	NA NA	0% (0–NA) 12% (10–15)
Myositis	3% (2–3) 0% (0–1)	NA NA	NA NA	NA NA	1% (1–3) 0% (0–1)
Nausea	0% (0–1) 0% (0–0)	NA NA	NA NA	NA NA	0% (0–1) 27% (21–33)
Neuropathy	12% (10–14) 0% (0–0)	19 (14–26) 0% (0–4)	1% (0–2) 0% (0–4)	25% (21–30) 1% (1–3)	1% (1–2) 14% (9–20)
Pneumonitis	1% (0–1) 0% (0–17)	0% (0–4) 1% (0–2)	0% (0–4) 1% (0–1)	NA NA	1% (1–2) 1% (0–2)
Pruritus	4% (2–6) 1% (1–2)	1% (0–2) 25% (21–29)	1% (0–1) 34% (29–38)	NA 2% (1–4)	1% (0–1) 3% (2–5)
Rash	15% (12–17) 0% (0–2)	25% (21–29) 1% (1–2)	1% (0–1) 41% (36–45)	17% (12–22) 2% (1–3)	0% (0–0) 4% (3–5)
Thyroiditis	10% (8–13) 0% (0–1)	23% (19–27) 0% (0–1)	1% (1–2) 0% (0–1)	21% (18–26) NA	0% (0–1) 0% (0–NA)

Abbreviation: AE, adverse events.

¹Some adverse events rates were not described in all trial reports. The number of arms with missing data are reported in the appendix.

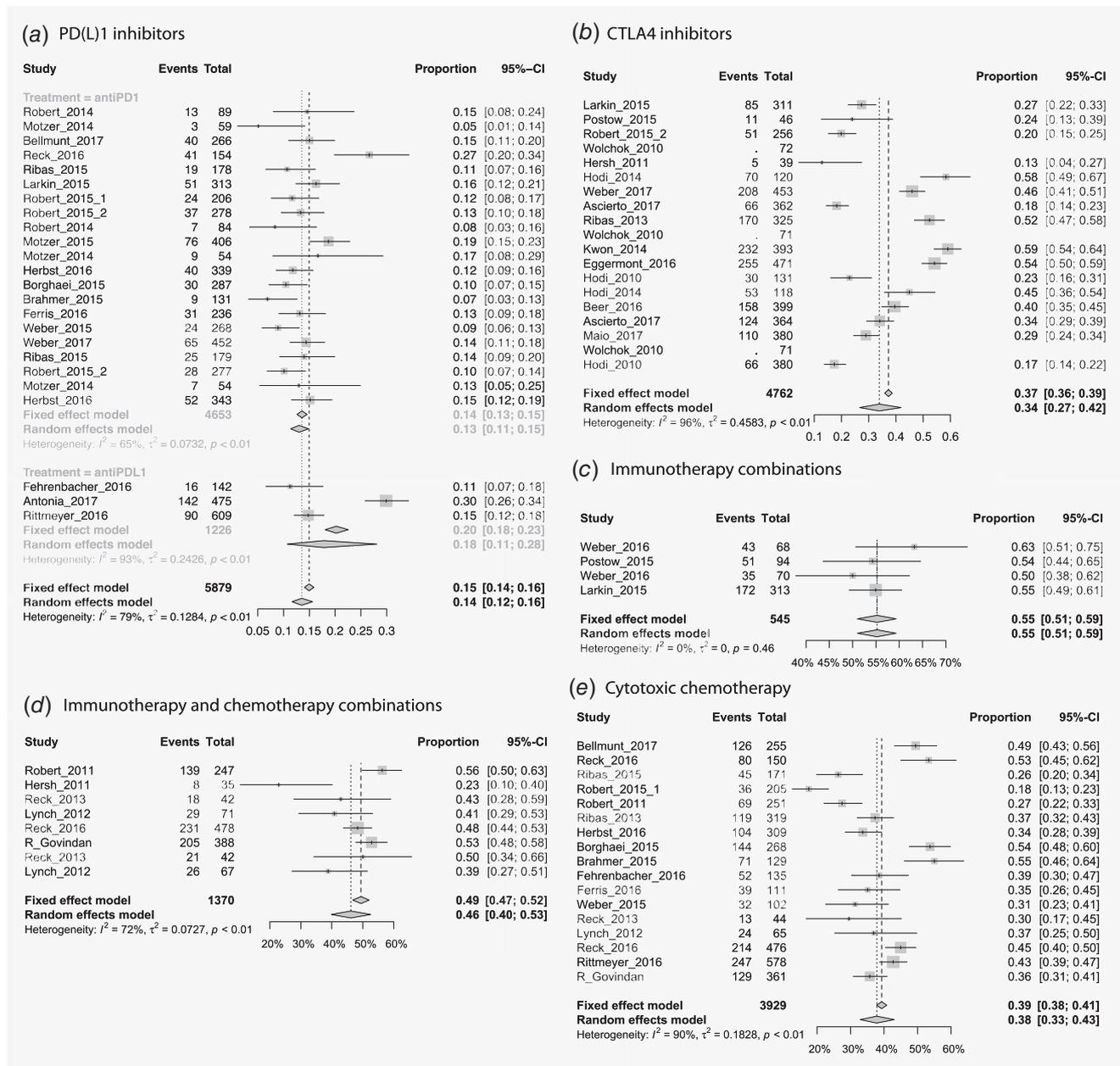


Figure 2. Pooled estimates of grade 3–4 adverse event rates. (a) Among trial arms investigating a PD (L)1 inhibitor alone; (b) Among trial arms investigating a CTLA4 inhibitor alone; (c) Among trial arms investigating a combination of immunotherapies; (d) Among trial arms investigating a checkpoint inhibitor in combination with cytotoxic chemotherapy; (e) Among trial arms investigating a cytotoxic chemotherapy; Square sizes are proportional to the trials sample sizes.

inhibitors combinations. The combination of several checkpoint inhibitors increased not only the rate but also intensity of several immune related AEs. As an example, the rate of grade ≥ 3 diarrhea reached 10% for CPI combination, the rate of grade ≥ 3 colitis reached 11%, and the rate of grade ≥ 3 AST or ALT elevation reached 9%. The synergistic effect of combining immunotherapies in inducing immune toxicity was not seen when CPI were combined with cytotoxic chemotherapy. However, in the chemotherapy plus immunotherapy group, the adverse events traditionally reported with chemotherapy

(notably nausea, neuropathy, arthralgia, and mild AST or ALT elevation) were added to the adverse events reported with checkpoint inhibitors alone. The result is that the overall rate of adverse events in the chemotherapy plus immunotherapy group was higher than the rate observed in chemotherapy alone or in immunotherapy alone groups. This is not surprising given that multi-agent treatments may produce overlapping toxicities. However, the rate of treatment withdrawals with the combination of chemotherapy plus immunotherapy was surprisingly low compared to CTLA-4 inhibitors alone or

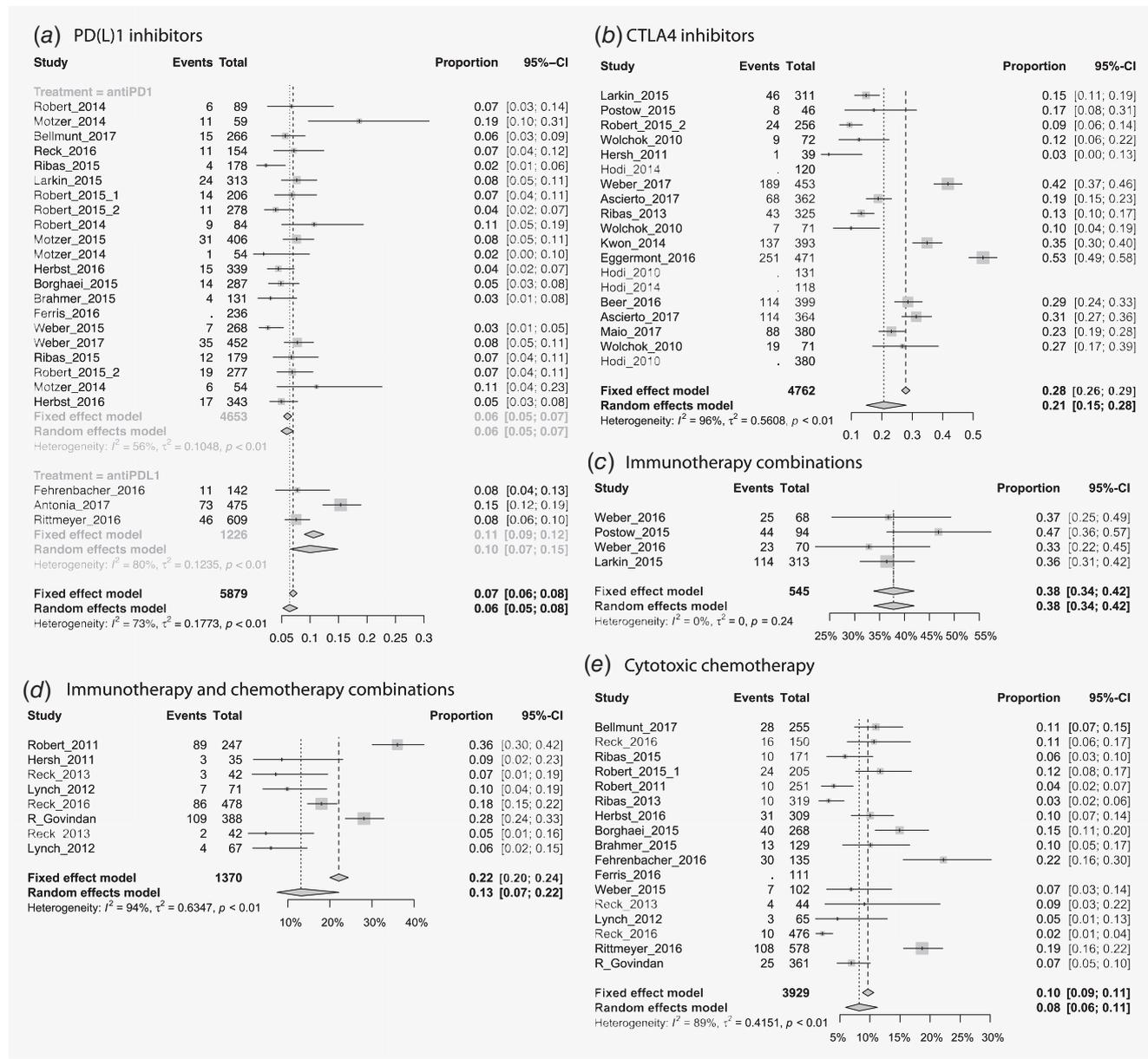


Figure 3. Pooled estimates of the rate of adverse event leading to treatment withdrawal. (a) Among trial arms investigating a PD (L)1 inhibitor alone; (b) Among trial arms investigating a CTLA4 inhibitor alone; (c) Among trial arms investigating a combination of immunotherapies; (d) Among trial arms investigating a checkpoint inhibitor in combination with cytotoxic chemotherapy; (e) Among trial arms investigating a cytotoxic chemotherapy; Square sizes are proportional to the trials sample sizes.

immunotherapy combination. It may be explained by a wider experience of managing chemotherapy toxicities, by the fact that most chemotherapy adverse events might be managed successfully by a dose reduction, by a different perception of the risk associated with adverse events when related to chemotherapy or to immunotherapy, but also by the fact that long-term response to CPI is believed to be possible even after treatment withdrawal.³¹ All these reasons might not incite investigators to continue CPI treatment despite of AEs.

Given the increasing number of combinations including at least one CPI assessed in ongoing clinical trials and the

development of new CPI, the number of patients having immune adverse events is expected to increase dramatically in the future. The overall organization of cancer units, as well as their collaboration with other medical specialists, emergency care units, and general practitioners has to be rethought to anticipate the careful follow-up of this large cohort of patients with a high risk of immune adverse events.

There are several limitations of our review: The rate and severity of side effects are multifactorial and synergetic and can be affected by patients' characteristics (performance status, age, comorbidities, cancer entities). As patients characteristics vary

across trials, differences observed in adverse events rates might not be only related to study drugs. Another limitation is that the conclusions must be interpreted in the context of the relatively small number of trials included. Most RCTs were phase III trials with high sample sizes, only few were phase II studies. The overall sample size was acceptable for PD (L)-1 and CTLA-4 inhibitors alone, as well as for the chemotherapy treatment group. The interpretation of the pooled adverse events rate for the two combination groups is more complex given the heterogeneity of experimental combinations included in these groups, as also the small number of trial arms for these two treatment groups. All AEs were not reported for all trials included in this review. As a consequence, the pooled rates could not be assessed for several adverse events in several treatment groups, and the pooled rate were only calculated from trials for which the information was available. The number of arms and patients included in the calculation of pooled estimates can be found in Supporting Information.

References

- US Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approvals and De Novo Classifications. 2012. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm267829.htm>.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) E. Report of the CHMP working group on benefit-risk assessment models and methods. 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069668.pdf
- Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6: 295–307.
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human Interleukin-2, recombinant human interferon Alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:1272–8.
- Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose Interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127–32.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:411–22.
- Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011;64:2119–27.
- Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10:909–15.
- Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, et al. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:95–106.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704.
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992;11:3887–95.
- Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol* 2013;14:1212–8.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711–23.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373: 1803–13.
- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with Ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845–55.
- Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates Hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*. 2014;6:230ra45.
- Dougan M. Checkpoint blockade toxicity and immune homeostasis in the gastrointestinal tract. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:1547.
- Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018;19: 345–61.
- Chen TW, Razak AR, Bedard PL, et al. A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. *Ann Oncol* 2015;26:1824–9.
- Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001;285:1992–5.
- Hopewell S, Dutton S, Yu LM, et al. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010;340:c723.
- Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276: 637–9.
- Ioannidis JPA. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781–8.
- Péron J, Maillet D, Gan HK, et al. Adherence to CONSORT adverse event reporting guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2013;31:3957–63.
- Maillet D, Blay JY, You B, et al. The reporting of adverse events in oncology phase III trials: a comparison of the current status versus the expectations of the EORTC members. *Ann Oncol* 2016; 27:192–8.
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA, et al. Reporting of adverse effects in clinical trials should be improved: lessons from acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;18: 427–37.
- Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, et al. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: a meta-analysis. *Oncologist* 2017; 22:470–9.
- Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with Ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30: 2691–7.
- Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of Nivolumab Monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:785–92.
- Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 2017;21:89.
- Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable complete response after discontinuation of Pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1668–74.

Acknowledgement

We thank Dr Marc O'Brien for his review of this manuscript.

Appendix 2 :
References for the 35 Randomized Clinical Trials Included in the Analysis

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711–23.
2. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):155–64.
3. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs*. 2011 Jun;29(3):489–98.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517–26.
5. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in Combination With Paclitaxel and Carboplatin As First-Line Treatment in Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2046–54.
6. Reck M, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial†. *Ann Oncol*. 2013 Jan;24(1):75–83.
7. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJA, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III Randomized Clinical Trial Comparing Tremelimumab With Standard-of-Care Chemotherapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5):616–22.
8. Hodi FS, Lee S, McDermott DF, Rao UN, Butterfield LH, Tarhini AA, et al. Ipilimumab Plus Sargramostim vs Ipilimumab Alone for Treatment of Metastatic Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014 Nov 5;312(17):1744.
9. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJM, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):700–12.
10. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet*. 2014 Sep;384(9948):1109–17.

11. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
12. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23–34.
14. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
15. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015 May;33(13):1430–7.
16. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2006–17.
17. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):908–18.
18. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320–30.
19. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521–32.
20. Weber JS, D’Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):375–84.
21. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1845–55.
22. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10030):1837–46.
23. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.

24. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1540–50.
25. Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim S-W, Akerley W, et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Nov;34(31):3740–8.
26. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823–33.
27. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingsluff CL, Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):943–55.
28. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919–29.
29. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):611–22.
30. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, Fizazi K, Logothetis C, Gravis G, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Jan;35(1):40–7.
31. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015–26.
32. Govindan R, Szczesna A, Ahn M-J, Schneider C-P, Gonzalez Mella PF, Barlesi F, et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 20;35(30):3449–57.
33. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1261–73.
34. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017 Jan;389(10066):255–65.
35. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824–35.

- PD(L)-1 alone
- CTLA-4 alone
- Immunotherapy combination
- Chemotherapy and immunotherapy combination
- Chemotherapy alone

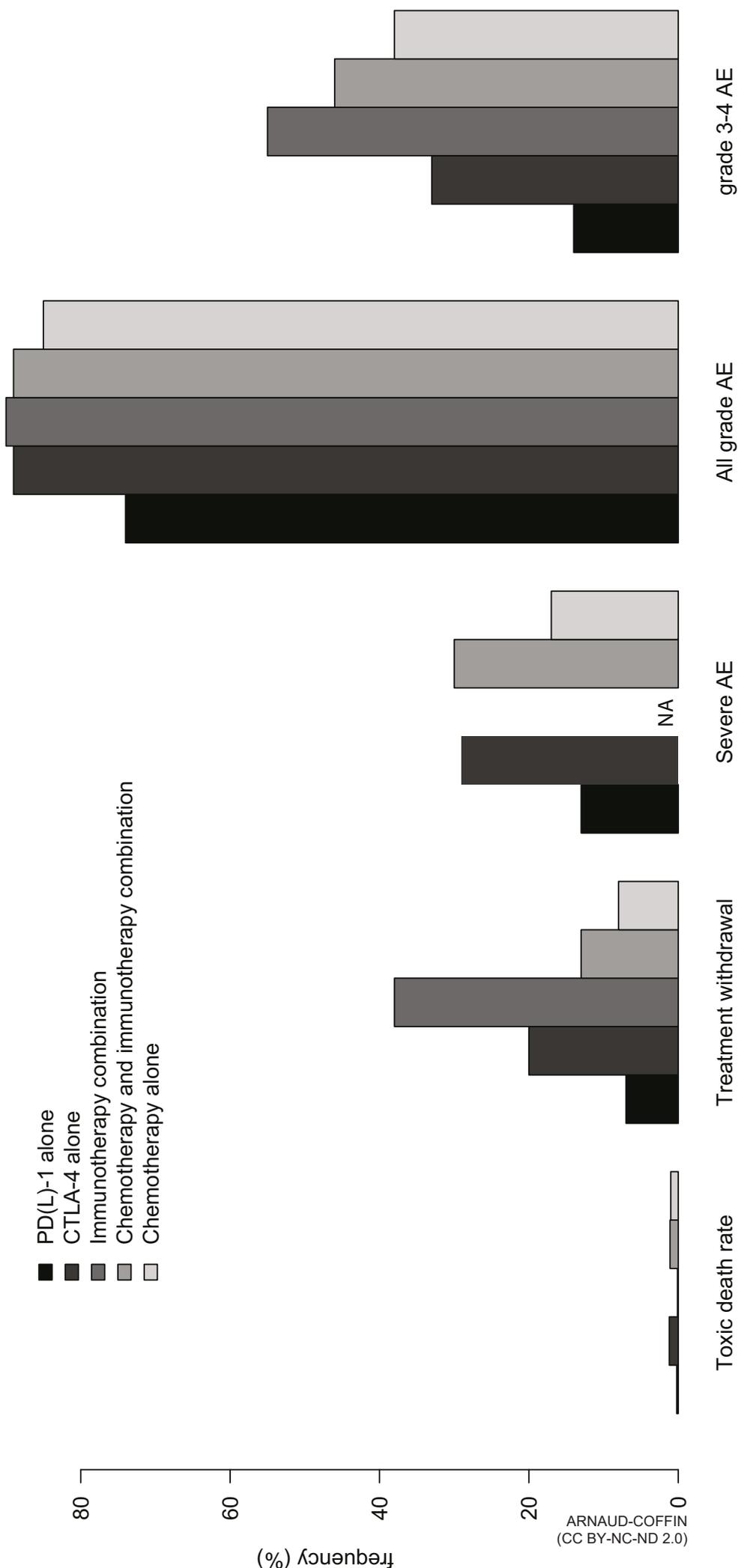


Table A. Quality of harms reporting, rating using items from the 2004 extended CONSORT statement (n = 35)

2004 CONSORT recommendation number	Descriptor of the CONSORT criteria	Descriptor of the reporting quality criteria	Number of trials in which item was clearly reported, n (%)
1	If the study collected data on harms and benefits, the title or abstract should so state.	1- Adverse events (AEs) mentioned in the title or abstract	35 (100)
2	If the trial addresses both harms and benefits, the introduction should so state.	2- Information on AEs mentioned in introduction	20 (57)
3	List addressed adverse events with definitions for each (with attention, when relevant, to grading, expected vs. unexpected events, reference to standardized and validated definitions, and description of new definitions).	3a- If article mentions use of a validated instrument to report AEs severity	35 (100)
		Scale used to report AEs severity : CTCAE	35 (100)
		3b- If article mentions definition of AE	35 (100)
4	Clarify how harms-related information was collected (mode of data collection, timing, attribution methods, intensity of ascertainment, and harms-related monitoring and stopping rules, if pertinent).	4a- Description of how harms data were collected (e.g. diaries, phone interviews or face to face interviews)	0 (0)
		4b- Description of when AE data were collected	8 (23)
		4c- Whether or not AEs were attributed to trial drugs is reported	10 (29)
		Attribution of AEs to trial drugs: Yes	10 (29)
5	Describe plans for presenting and analysing information on harms (including coding, handling of recurrent events, specification of timing issues, handling of continuous measures, and any statistical analyses).	5- Description of methods for presenting and/or analysing AEs	5 (21)

6	Describe for each arm the participant withdrawals that are due to harms and their experiences with the allocated treatment.	6a- If article report the number of withdrawals due to AEs in each arms	32 (91)
		6b- Description of AEs leading to withdrawals	10 (31)
		6c- If article report the number of deaths due to AEs in each arms	34 (97)
		Description of AEs leading to death	27 (84)
7	Provide the denominators for analyses on harms.	7a- Provide denominators for AEs	35 (100)
		7b- Provide definitions used for analysis set	35 (100)
		ITT	0 (0)
		Per protocol	35 (100)
		Safety data available	0 (0)
8	Present the absolute risk per arm and per adverse event type, grade, and seriousness, and present appropriate metrics for recurrent events, continuous variables, and scale variables, whenever pertinent.	8a- Results presented separately for each arm	35 (100)
		8b- Separate reporting of severe adverse events (e.g. grade >2 or serious AEs)	35 (100)
9	Describe any subgroup analyses and exploratory analyses for harms.	NI	NI
10	Provide a balanced discussion of benefits and harms with emphasis on study limitations, generalizability, and other sources of information on harms.	10- If the discussion is balanced with regards to efficacy and AEs	34 (97)

AE = Adverse event

ITT = Intention to treat

NI = Not included

V. DISCUSSION

1. Principaux résultats

Le but de cette revue systématique de la littérature est de décrire de manière objective la toxicité liée à l'utilisation des IPCI, seuls ou en monothérapie, en s'intéressant aux marqueurs fondamentaux que sont les EI graves, les EI de grade ≥ 3 et ceux entraînant un arrêt prématuré du traitement ainsi que les décès toxiques, tout en évaluant les taux de survenue d'EI spécifiques à l'immunothérapie. L'évaluation systématique de la qualité du recueil des EI a quant à elle été réalisée afin d'obtenir des données sur la fiabilité des taux d'EI reportés, permettant une meilleure compréhension des données analysées.

Les essais cliniques inclus dans cette revue sont en majorité des essais de phase III, presque tous financés au moins en partie par l'industrie et publiés dans des revues majeures (seules deux publications dans une revue avec un impact factor inférieur à 20). Les principales localisations tumorales étudiées sont le mélanome et le cancer du poumon - représentant plus de trois quarts des essais inclus - avec une nette prédominance de patients en situation métastatique (seulement 3 études sur 35 en situation adjuvante), ce qui confirme l'évolution progressive de l'utilisation des IPCI dans la stratégie thérapeutique.

Comme cela a déjà été démontré par le passé, la qualité du recueil des EI semble s'améliorer dans le temps^{162,163}, notamment grâce à la publication de recommandations claires en ce sens⁷⁶. Ainsi, il ressort de cette revue que la qualité du recueil des EI est acceptable, avec notamment l'utilisation systématique d'un outil validé pour la gradation des EI (CTCAE), la description du nombre et de la nature des EI responsables d'un arrêt du traitement voire du décès mais également la discussion de la balance bénéfico-risque dans toutes les publications analysées. Cependant, les méthodes de recueil et d'analyse des données de toxicité restent peu décrites, avec notamment l'absence totale d'information sur la technique de recueil des informations (entretiens téléphoniques, consultations, relevés quotidiens) et très peu de données concernant l'échéance à laquelle ces informations étaient recueillies. Par ailleurs, moins d'un quart des publications mentionnaient les modalités d'analyse des données de toxicité, même s'il s'agit d'une simple analyse descriptive dans la majorité des cas. Ces considérations ne remettent pas en cause la fiabilité des taux d'EI extraits des publications, mais une plus grande précision de la part des auteurs tendrait à faciliter la lecture de ces données.

L'utilisation des IPCI est responsable de toxicités spécifiques, principalement de nature auto-immune, dont certaines caractéristiques sont peu détaillées dans les publications incluses dans cette revue. Ainsi, peu de données sont disponibles sur le délai de survenue de ces toxicités (exprimé dans moins d'un quart des essais cliniques randomisés) ainsi que sur leur délai de résolution (notion précisée dans moins d'un tiers des publications analysées). Ces données demeurent cependant très informatives car la cinétique de leur survenue dépend de leur nature et a un impact sur le délai de résolution⁸⁶ et sur la prise en charge ultérieure, avec par exemple une survenue plus tardive des endocrinopathies qui sont principalement de résolution rapide mais peuvent nécessiter une opothérapie substitutive au long cours. Le détail de la prise en charge de ces toxicités - corticothérapie ou traitement immunosuppresseur de type infliximab ou mycophénolate mofétil - n'apparaît que dans 51% des publications, alors que des recommandations internationales précises existent, avec de fréquentes mises à jour^{83,84}.

Une présentation séparée des EI d'origine auto-immune a été retrouvée dans 77% des articles analysés mais la définition claire de leur nature auto-immune restait absente dans plus de la moitié des cas, probablement en lien avec le fait qu'il s'agit d'une toxicité non nécessairement spécifique, avec un diagnostic de certitude reposant sur une analyse anatomopathologique, non systématique, et qui est donc laissée à la discrétion des investigateurs.

L'estimation globale des taux d'EI de grade ≥ 3 est en faveur d'une moindre toxicité des traitements par anti-PD-(L)1, avec environ deux fois plus d'EI de grade ≥ 3 dans les bras de traitement par anti-CTLA-4 et par chimiothérapie. L'association d'un IPCI à une chimiothérapie augmente la toxicité de ces traitements, de même que l'utilisation d'une combinaison d'IPCI qui est responsable d'EI de grade ≥ 3 chez plus de la moitié des patients.

Malgré un nombre d'EI de grade ≥ 3 nettement supérieur chez les patients traités par chimiothérapie en comparaison aux anti-PD-(L)1, les taux d'arrêt de traitement sont superposables dans ces deux groupes, ce qui peut être expliqué par une meilleure connaissance de la gestion des toxicités de la chimiothérapie, mais également par la possibilité d'adaptation des doses en cas d'utilisation de cytotoxiques, qui est interdite dans la plupart des protocoles évaluant les IPCI. De manière surprenante, le taux d'arrêts de traitement en cas d'utilisation d'une combinaison de chimiothérapie et d'un IPCI reste relativement faible (13%, combinaisons uniquement avec des anti-CTLA-4), alors qu'en cas d'utilisation d'un anti-CTLA-4 en monothérapie ou en association à un anti-PD(L)1, celui-ci s'élève franchement, avec environ un patient sur cinq en monothérapie et plus d'un patient sur trois en cas d'association d'IPCI devant arrêter le traitement en raison d'EI. Ces résultats peuvent s'expliquer par une importante hétérogénéité des essais dans ces groupes de traitement, mais également par la notion de réponses durables en cas de traitement par IPCI^{164,165}, pouvant entraîner des arrêts plus précoces de ces traitements et ce d'autant plus qu'une corrélation entre la présence d'EI et l'efficacité reste discutée, comme dans l'association du mélanome et du vitiligo^{96,97,166}.

En dehors des différences de taux d'EI de grade ≥ 3 et des arrêts de traitement pour toxicité, il existe des profils très différents de tolérance entre les groupes de traitement étudiés. Ainsi, les EI cutanés de tout grade (notamment le prurit et le rash) sont communs aux IPCI, mais restent plus fréquents en cas d'utilisation d'anti-CTLA-4, alors que leurs taux sont anecdotiques pour les chimiothérapies cytotoxiques. Les toxicités digestives (colites et diarrhées) sont plus fréquentes et plus graves en cas d'utilisation d'anti-CTLA-4, de même que le risque de survenue d'hypophysites, qui restent rares (4% des patients) mais peuvent être potentiellement graves. Les anti-PD-(L)1 sont quant à eux associés à des taux plus élevés de troubles thyroïdiens, de dyspnée et de pneumopathies. La combinaison d'IPCI entraîne une franche augmentation des taux de troubles thyroïdiens et des EI digestifs - également de leur sévérité - en comparaison aux monothérapies avec un effet paraissant synergique dans cette association, alors que l'adjonction d'une chimiothérapie à un IPCI semble être responsable d'une addition des EI de chaque groupe de traitement, sans potentialisation.

L'analyse approfondie des patients traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 tend à retrouver une différence entre ces deux types de traitement avec, par exemple, des taux plus élevés d'EI de grade ≥ 3 , d'arrêts de traitement et d'EI graves en cas de traitement par anti-PD-L1, même si l'analyse de ces résultats demeure difficile. En effet, seul un faible échantillon de patients a été traité par anti-PD-L1, tous porteurs de cancers pulmonaires. Ces données sont d'ailleurs contredites par une méta-analyse récente comparant anti-PD-L1 et anti-PD-1⁷⁸.

La stratification par année de publication montre une franche augmentation par un facteur trois des EI graves dans les articles publiés depuis 2015, sans que cette différence ne soit observée sur les EI de grade ≥ 3 . De même, les profils de toxicité semblent varier en fonction du site tumoral initial, avec, dans le cas d'un traitement par anti-PD-(L)1, une augmentation des taux

de pneumopathies de tous grades chez les patients porteurs d'un cancer du poumon et des rashes de tous grades chez les patients atteints d'un mélanome, ce qui peut être expliqué par une fragilité de l'organe atteint liée à la pathologie tumorale, mais également à une meilleure surveillance de ces toxicités par les spécialistes d'organe.

2. Limites et points forts

Ce travail est, à notre connaissance, le premier à réunir de façon exhaustive les données de toxicité de tous les essais cliniques randomisés évaluant des IPCI, publiés avant le mois de décembre 2017. L'estimation globale des taux d'EI a été agrémentée d'une évaluation systématique de la qualité de recueil de ces EI, basée sur une méthodologie validée¹⁶⁷ pour s'assurer de l'homogénéité des données extraites, afin de s'assurer de la pertinence des données analysées dans cette revue.

Il existe cependant certaines limites à notre analyse, liées principalement au fait que les taux et la sévérité des EI sont hétérogènes entre les différents essais cliniques, car dépendants de nombreux facteurs inhérents au patient (âge, comorbidités, état général, caractéristiques tumorales), qui n'ont pu être pris en compte. Ainsi, les différences de taux et de sévérité des EI reportés sont multifactorielles, et ne sont pas toujours imputables au seul traitement par IPCI – en association ou non à un autre IPCI ou à une chimiothérapie – ce qui peut engendrer des biais dans l'exploitation de ces données.

Par ailleurs, malgré l'exhaustivité des essais cliniques inclus sur la période, leur nombre reste relativement faible, même s'il s'agit principalement d'études de phase III avec un nombre satisfaisant de patients (population médiane de 542 patients). Par exemple, les estimations globales des taux d'EI sont robustes pour les anti-PD-(L)1 (5879 patients dans 24 bras de traitements) et les anti-CTLA-4 (4762 patients dans 19 bras de traitements) en monothérapie, alors que le faible nombre de patients ayant bénéficié d'une combinaison d'IPCI ou d'une association IPCI-chimiothérapie (respectivement 545 patients dans quatre bras de traitement et 1370 patients dans 8 bras de traitement), associé à l'hétérogénéité des protocoles de chimiothérapie utilisés, incite à une certaine prudence dans l'interprétation de ces résultats.

Nous avons volontairement limité le recueil des toxicités à des types d'EI prédéfinis (anorexie, arthralgies, colite, diarrhée, dyspnée, élévation des enzymes hépatiques, fatigue, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, hypophysite, insuffisance surrénalienne, mucite, myosite, nausée, neuropathie, pneumopathie, prurit, rash, thyroïdite), mais les données concernant ces EI n'étaient pas présentes dans toutes les publications notamment en raison du choix de certains auteurs de censurer les EI peu fréquents, souvent <1%, entraînant une exclusion de certains essais de notre analyse, ce qui rend leur interprétation plus délicate. De même, les EI rares, notamment neurologiques, cardiovasculaires ou ophtalmologiques, n'apparaissent que très peu dans les publications en raison de leur faible nombre et n'ont donc pu être pris en compte dans notre analyse.

On pourra également regretter le fait que cette revue systématique, qui s'est intéressée aux premières publications d'essais cliniques randomisés évaluant des IPCI, n'a pu être étendue aux essais publiés en 2018, dont le nombre augmente de façon exponentielle, ce qui la ferait gagner en précision grâce un plus grand échantillonnage d'études, notamment sur les EI rares ou pour les associations d'IPCI.

3. Perspectives

L'utilisation des IPCI est en train de devenir un nouveau standard dans le traitement de nombreux cancers avec actuellement la recherche de nouvelles cibles (antagonistes LAG-3 et CD-40, agonistes OX-40) et plus de 3000 essais en cours selon Clinicaltrials.gov. Ces traitements, utilisés en monothérapie, permettent d'obtenir des taux de réponse parfois inférieurs à ceux de la chimiothérapie, avec surtout 20 à 30% de patients longs répondeurs¹⁶⁸. Pour améliorer ces taux de réponse, de nombreuses associations sont en cours de développement, entre deux IPCI (notamment anti-PD-(L)1 et anti-CTLA-4)¹⁶⁹, mais surtout avec des chimiothérapies^{170,171} ou des thérapies ciblées¹⁷².

L'intensification des protocoles utilisant des IPCI est responsable d'une majoration de la toxicité de ces traitements, avec la nécessité d'évaluer au mieux la balance bénéfico-risque de ces associations. En effet, comme nous l'avons vu, le profil de toxicité des IPCI en monothérapie reste excellent, notamment pour les anti-PD-(L)1. Cependant, l'adjonction d'une autre drogue (IPCI, chimiothérapie ou thérapie ciblée) est associée à une franche élévation de la toxicité. Il ressort de notre analyse que l'utilisation d'une combinaison d'IPCI entraîne une potentialisation des effets secondaires, alors que l'association à une chimiothérapie semble entraîner plutôt un cumul des EI de chacune des classes utilisées sans augmentation de leur fréquence ni de leur intensité, ce qui reste à démontrer notamment avec les thérapies ciblées.

Afin d'améliorer la balance bénéfico-risque des IPCI, il paraît primordial de sélectionner au mieux les patients pour ne prendre le risque d'une exposition aux toxicités du traitement uniquement pour les patients chez qui une réponse tumorale est attendue. Ainsi, plusieurs biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie ont été explorés dont l'expression de PD-(L)1 sur la tumeur ou dans le stroma tumoral¹⁷³, la charge mutationnelle¹⁷⁴ ou le taux de monocytes¹⁷⁵, sans qu'aucun de ces biomarqueurs ne puisse être utilisé de manière fiable en pratique courante (l'expression de PD-(L)1 étant le seul marqueur dont dépendent les indications de certaines molécules avec cependant des différences de développement entre laboratoires ne permettant pas une uniformisation de ce marqueur). La mise en évidence d'un biomarqueur fiable et reproductible reste donc attendue par la communauté scientifique pour peser au mieux les indications des IPCI.

De plus, la corrélation entre toxicité et efficacité a été démontrée pour certains types de traitement, notamment pour les thérapies ciblées telles les anti-EGFR et les anti-VEGF^{12,176-178}, mais celle-ci reste encore débattue pour les IPCI^{166,179}. Par exemple, la survenue d'une toxicité sévère nécessitant la mise en place d'une corticothérapie ne semble pas diminuer l'efficacité des IPCI^{164,180}, alors que l'utilisation d'une corticothérapie au long cours, à une dose supérieure à 10mg/jour, est associée à une baisse de la survie sans progression¹⁸¹. D'autres facteurs semblent influencer l'efficacité mais aussi la toxicité des IPCI mais ceux-ci demeurent encore méconnus. Ainsi, de nombreux travaux sont toujours en cours pour appréhender au mieux ces mécanismes, dont le rôle du microbiote intestinal¹⁸²⁻¹⁸⁴ et celui d'une antibiothérapie précédant l'utilisation des IPCI¹⁸⁵.

Les toxicités liées aux IPCI sont relativement fréquentes mais demeurent de faible intensité lors d'une utilisation en monothérapie. Il existe également des effets secondaires beaucoup plus rares mais potentiellement graves, qui semblent augmenter en cas d'association. Il paraît indispensable que les patients traités par IPCI puissent avoir une prise en charge rapide en cas de la survenue d'EI, en raison de leur gravité potentielle mais aussi de leur spécificité, justifiant d'une prise en charge en milieu spécialisé avec des professionnels formés sur ces toxicités et la nécessité de mettre en place des filières dédiées permettant de réagir au plus vite devant la gravité de certains EI.

VI. CONCLUSIONS



Revue systématique des effets indésirables dans les essais cliniques randomisés évaluant les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

L'avènement des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (inhibiteurs de PD(L)-1 et CTLA-4) a fortement modifié la prise en charge de nombreuses pathologies cancéreuses avec de multiples indications, à la phase métastatique ou adjuvante, dans le cancer du poumon, le mélanome, les carcinomes urothéliaux et ORL, les carcinomes de Merkel et les lymphomes de Hodgkin. Ces anticorps monoclonaux présentent des effets indésirables spécifiques de nature auto-immune, avec un profil de tolérance décrit comme favorable en comparaison aux autres agents anticancéreux, mais cependant des taux de toxicités non négligeables et potentiellement graves.

Cette revue systématique de la littérature a permis d'analyser les données de toxicité de 35 essais randomisés évaluant les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI), soit un total de 16485 patients, avec pour objectif d'évaluer la qualité du recueil des effets indésirables (selon les recommandations CONSORT) ainsi que les taux d'effets indésirables globaux, graves, de grade 5 ainsi que ceux responsables d'un arrêt de traitement pour une liste de 19 effets indésirables prédéfinis.

La qualité du recueil des effets indésirables est acceptable, avec l'utilisation systématique d'un outil validé (l'échelle CTCAE) pour l'évaluation de la sévérité, la présence d'informations sur les taux d'arrêt de traitement liés à une toxicité (91% des études analysées), le nombre de décès toxiques (97%) ainsi que leurs causes (86%). Il existe cependant des lacunes dans la description des méthodes de recueil et d'analyse des données de toxicité, avec notamment l'absence totale d'information sur la technique de recueil des informations et très peu de données concernant l'échéance à laquelle ces informations étaient recueillies. Par ailleurs, moins d'un quart (21%) des publications mentionnent les modalités d'analyse des données de toxicité, même s'il s'agit d'une simple analyse descriptive dans la majorité des cas. Les effets indésirables de nature auto-immune sont rapportés de manière séparée dans 27 des essais inclus (77%), avec une définition claire dans 44% des cas (n=12). Des informations sur la prise en charge des effets indésirables de nature auto-immune sont disponibles dans 18 des essais inclus (51%), le délai d'apparition étant peu décrit (26%, n=9), de même que le délai de récupération (31%, n=31).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 14% (IC 95% 12-16) des patients traités par anti-PD-(L)1 (5879 patients dans 24 bras de traitement), 34% des patients traités par anti-CTLA-4 (IC 95% 27-42, 4762 patients dans 19 bras de traitement), 55% des patients traités par une association d'IPCI (IC 95% 51-59, 545 patients dans 4 bras de traitement) et chez 46% des patients traités par une association IPCI-chimiothérapie (IC 95% 40-53, 1370 patients dans 8 bras de traitement). Les taux d'arrêt de traitement sont de 6% (IC95% 5-8) chez les patients traités par anti-PD-(L)1, 21% (IC95% 15-28) pour les anti-CTLA-4, 38% (IC95% 34-42) en cas d'association d'IPCI et de 13% en cas d'association à une chimiothérapie. Le taux de décès toxiques est inférieur à 1.5%, tous traitements confondus.

Les effets indésirables les plus fréquents en cas de traitement par anti-PD-(L)1 et anti-CTLA-4 sont respectivement les diarrhées (11 et 36%), la fatigue (21 et 25%), le prurit (15 et 25%) ainsi que les rashes cutanés (10 et 23%). En cas d'association d'IPCI, il s'agit de diarrhées (44%, 10% grade ≥ 3), de rashes (41%, 5% grade ≥ 3) ainsi que de prurit (34%, 2% grade ≥ 3). L'association d'une immunothérapie à la chimiothérapie s'accompagne d'une élévation plus fréquente des transaminases (31%, 5% grade ≥ 3).

Le profil d'effets indésirables est différent selon la catégorie de traitement, avec des taux (tout grade) plus élevés de troubles thyroïdiens (13%), de dyspnée (9%) et de pneumopathies (4%) pour les anti-PD-(L)1, d'hypophysite (4%) et de diarrhées (36%) pour les anti-CTLA-4, et des effets secondaires cutanés comparables en fréquence entre les 2 groupes. Il semble exister une différence de toxicité entre les anti-PD-1 et les anti-PD-L1, avec un taux plus important d'effets indésirables de grade ≥ 3 (18 vs. 13%) en cas de traitement par anti-PD-1, l'interprétation de ces résultats étant difficile au vu du faible nombre de patients traités par anti-PD-L1 (1226 vs. 4653). De même, certaines toxicités varient en fonction du siège de la tumeur initiale, avec plus de rashes cutanés chez les patients traités par anti-PD(L)-1 pour un mélanome (16% vs .9% en cas de cancer du poumon) et plus de pneumopathies chez les patients traités pour un cancer du poumon (5% vs 1% en cas de mélanome).

Au total, la qualité du recueil des effets indésirables dans les essais cliniques inclus est satisfaisante, et autorise donc une analyse fiable de ces résultats, permettant ainsi de mettre en évidence que l'utilisation des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est responsable d'une potentialisation des effets indésirables attribués aux anti-CTLA-4 et anti-PD-(L)1 (avec un profil de toxicité différent entre ces deux classes), avec des taux significativement plus élevés d'effets indésirables de grade ≥ 3 . Le nombre croissant de patients traités par immunothérapie nécessite donc une optimisation de la prise en charge des effets indésirables de nature immune, car ceux-ci sont fréquents et potentiellement graves, mais demeurent parfois méconnus et sous-évalués.

Le Président de jury,
Nom et Prénom
Signature

FREYER Gilles



CENTRE HOSPITALIER LYON SUD
69495 PIERRE BENITE CEDEX
Service Oncologie Médicale
Professeur Gilles FREYER

VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux



Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 16/04/2019

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Goldrath AW, Bevan MJ. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire. 1999; **402**: 8.
- 2 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet* 2001; **357**: 539–45.
- 3 Coley WB. II. Contribution to the Knowledge of Sarcoma. *Ann Surg* 1891; **14**: 199–220.
- 4 Coley WB. THE TREATMENT OF INOPERABLE SARCOMA WITH THE MIXED TOXINS OF ERYSIPELAS AND BACILLUS PRODIGIOSUS.: IMMEDIATE AND FINAL RESULTS IN ONE HUNDRED AND FORTY CASES. *J Am Med Assoc* 1898; **XXXI**: 389–95.
- 5 Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; **257**: 491–6.
- 6 Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet Lond Engl* 2009; **373**: 1550–61.
- 7 Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2091–101.
- 8 Lesterhuis WJ, Haanen JBAG, Punt CJA. Cancer immunotherapy – revisited. *Nat Rev Drug Discov* 2011; **10**: 591–600.
- 9 Galluzzi L, Vacchelli E, Pedro J-MB-S, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget* 2014; **5**. DOI:10.18632/oncotarget.2998.
- 10 Vacchelli E, Eggermont A, Galon J, et al. Trial watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology* 2013; **2**: e22789.
- 11 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; **344**: 783–92.
- 12 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 337–45.
- 13 Hubert P, Amigorena S. Antibody-dependent cell cytotoxicity in monoclonal antibody-mediated tumor immunotherapy. *Oncoimmunology* 2012; **1**: 103–5.
- 14 Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009; **9**: 729–40.
- 15 McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998; **16**: 2825–33.
- 16 Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; **121**: 4854–60.
- 17 Forero-Torres A, Varley KE, Abramson VG, et al. TBCRC 019: A Phase II Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel with or without the Anti-Death Receptor 5 Monoclonal Antibody Tigatuzumab in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015; **21**: 2722–9.
- 18 Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010; **127**: 2209–21.
- 19 Topp MS, Kufer P, Gökbuğten N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011; **29**: 2493–8.
- 20 Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010; **9**: 325–38.
- 21 Rosenberg SA, Aebbersold P, Cornetta K, et al. Gene Transfer into Humans — Immunotherapy of Patients with Advanced Melanoma, Using Tumor-Infiltrating Lymphocytes Modified by Retroviral Gene Transduction. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199008303230904>. 2010; published online Jan 14. DOI:10.1056/NEJM199008303230904.
- 22 Rooney CM, Smith CA, Ng CYC, et al. Infusion of Cytotoxic T Cells for the Prevention and Treatment of Epstein-Barr Virus–Induced Lymphoma in Allogeneic Transplant Recipients. ; : 8.
- 23 Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable Complete Responses in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Melanoma Using T-Cell Transfer Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; **17**: 4550–7.
- 24 Dudley ME, Yang JC, Sherry R, et al. Adoptive Cell Therapy for Patients With Metastatic Melanoma: Evaluation of Intensive Myeloablative Chemoradiation Preparative Regimens. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5233–9.

- 25 Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1509–18.
- 26 Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; **378**: 439–48.
- 27 Long-Term Follow-up ZUMA-1: A Pivotal Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel; KTE-C19) in Patients with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) | *Blood Journal*. http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/578?sso-checked=true (accessed May 12, 2019).
- 28 Lawler SE, Speranza M-C, Cho C-F, Chiocca EA. Oncolytic Viruses in Cancer Treatment: A Review. *JAMA Oncol* 2017; **3**: 841.
- 29 Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-Dose Recombinant Interleukin 2 Therapy for Patients With Metastatic Melanoma: Analysis of 270 Patients Treated Between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2105–2105.
- 30 Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994; **271**: 907–13.
- 31 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and Low-Dose Interferon Alfa-2b in High-Risk Melanoma: First Analysis of Intergroup Trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2444–58.
- 32 Carson WE. Interferon-alpha-induced activation of signal transducer and activator of transcription proteins in malignant melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 1998; **4**: 2219–28.
- 33 Schwartzenuber DJ. Guidelines for the Safe Administration of High-Dose Interleukin-2. [Review]. *J Immunother* 2001; **24**: 287–93.
- 34 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**: 411–22.
- 35 Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; **116**: 180–3.
- 36 Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus Isoniazid in Patients with Intermediate- and High-Risk Stage Ta T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol* 2010; **57**: 766–73.
- 37 van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV, EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003; **44**: 429–34.
- 38 Katz JB, Muller AJ, Prendergast GC. Indoleamine 2,3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral immune escape. *Immunol Rev* 2008; **222**: 206–21.
- 39 Mitchell TC, Hamid O, Smith DC, et al. Epcadostat Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: Phase I Results From a Multicenter, Open-Label Phase I/II Trial (ECHO-202/KEYNOTE-037). *J Clin Oncol* 2018; **36**: 3223–30.
- 40 Epcadostat (E) plus pembrolizumab (P) versus pembrolizumab alone in patients (pts) with unresectable or metastatic melanoma: Results of the phase 3 ECHO-301/KEYNOTE-252 study. | *Journal of Clinical Oncology*. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.108 (accessed May 14, 2019).
- 41 Krummel MF. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* 1995; **182**: 459–65.
- 42 Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994; **1**: 405–13.
- 43 Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science* 1996; **271**: 1734–6.
- 44 Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; **39**: 98–106.
- 45 Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; **26**: 677–704.
- 46 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; **12**: 252–64.
- 47 Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; **480**: 480–9.
- 48 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell* 2015; **27**: 450–61.

- 49 Linsley PS, Bradshaw J, Greene J, Peach R, Bennett KL, Mittler RS. Intracellular Trafficking of CTLA-4 and Focal Localization Towards Sites of TCR Engagement. *Immunity* 1996; **4**: 535–43.
- 50 Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. THE B7 FAMILY REVISITED. *Annu Rev Immunol* 2005; **23**: 515–48.
- 51 Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, Allison JP. CTLA-4-MEDIATED INHIBITION IN REGULATION OF T CELL RESPONSES: Mechanisms and Manipulation in Tumor Immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 2001; **19**: 565–94.
- 52 Hino R, Kabashima K, Kato Y, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* 2010; **116**: 1757–66.
- 53 Hodi FS, O’day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; **363**: 711–723.
- 54 Hoos A. Development of immuno-oncology drugs — from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov* 2016; **15**: 235–47.
- 55 Hoos A, Parmiani G, Eggermont A, Nichol G. A Clinical Development Paradigm for Cancer Vaccines and Related Biologics. *J Immunother* 2007; **30**: 15.
- 56 Wolchok JD, Hoos A, O’Day S, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 7412–20.
- 57 Hoos A, Britten CM, Huber C, O’Donnell-Tormey J. A methodological framework to enhance the clinical success of cancer immunotherapy. *Nat Biotechnol* 2011; **29**: 867–70.
- 58 Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; **144**: 865–76.
- 59 Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al. A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Kidney Transplants from Extended Criteria Donors (BENEFIT-EXT Study). *Am J Transplant* 2010; **10**: 547–57.
- 60 Ipilimumab product-information. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf.
- 61 Pembrolizumab product-information. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf.
- 62 Nivolumab product-information. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf.
- 63 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2509–20.
- 64 Atezolizumab product-information. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf.
- 65 Durvalumab product-information. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_en.pdf.
- 66 Avelumab product-information. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf.
- 67 Migden MR, Rischin D, Schmultz CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; **379**: 341–51.
- 68 Rezvani K, Rouse RH. The Application of Natural Killer Cell Immunotherapy for the Treatment of Cancer. *Front Immunol* 2015; **6**. DOI:10.3389/fimmu.2015.00578.
- 69 Hamilton G, Rath B. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert Opin Biol Ther* 2017; **17**: 515–23.
- 70 Fujii R, Friedman ER, Richards J, et al. Enhanced killing of chordoma cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity employing the novel anti-PD-L1 antibody avelumab. *Oncotarget* 2016; **7**. DOI:10.18632/oncotarget.9256.
- 71 Wang W, Lie P, Guo M, He J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of published data. *Int J Cancer* 2017; **141**: 1018–28.
- 72 Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018; **103**: 7–16.
- 73 Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer* 2018; **6**: 37.

- 74 Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; **4**: 173–82.
- 75 Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **42**: 406–17.
- 76 Ioannidis JPA. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 781.
- 77 Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet M-E, Schaevebeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015; **13**. DOI:10.1186/s12916-015-0455-8.
- 78 Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019; published online April 25. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0393.
- 79 Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; **4**: 1721.
- 80 Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Blackwells, 1975: 761-81. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Blackwells, 1975: 761-81. .
- 81 Gulley JL, Kelly K. Infusion-related reactions with administration of avelumab: mild and manageable side effects. *Transl Cancer Res* 2017; **6**: S1296–8.
- 82 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s000lbl.pdf .
- 83 Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2017; **28**: iv119–42.
- 84 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; : JCO.2017.77.638.
- 85 Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; : mdv383.
- 86 Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2691–7.
- 87 Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2092–9.
- 88 Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; **69**: e121-128.
- 89 Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2016; **60**: 12–25.
- 90 Carlos G, Anforth R, Chou S, Clements A, Fernandez-Peñas P. A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *Melanoma Res* 2015; **25**: 265–8.
- 91 Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* 2015; : 76–83.
- 92 Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; **28**: 254–63.
- 93 Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018; **19**: 345–61.
- 94 Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME. Pruritus in Patients Treated with Targeted Cancer Therapies: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; **69**: 708–20.
- 95 Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2521–32.
- 96 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.
- 97 Teulings H-E, Limpens J, Jansen SN, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015; **33**: 773–81.

- 98 Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol* 2017; **44**: 117–22.
- 99 Rosenberg SA, White DE. Vitiligo in patients with melanoma: normal tissue antigens can be targets for cancer immunotherapy. *J Immunother Emphas Tumor Immunol Off J Soc Biol Ther* 1996; **19**: 81–4.
- 100 Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR, et al. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent. *Arch Dermatol* 2006; **142**: 166–72.
- 101 Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1515–25.
- 102 Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, et al. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol* 2017; **176**: 1649–52.
- 103 Sheik Ali S, Goddard AL, Luke JJ, et al. Drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy: a novel immune-mediated adverse event associated with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade. *JAMA Dermatol* 2015; **151**: 195–9.
- 104 Yamaguchi Y, Abe R, Haga N, Shimizu H. A case of drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy. *Eur J Dermatol EJD* 2016; **26**: 320–1.
- 105 Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017; **76**: 43–50.
- 106 Hamamoto Y, Shin N, Hoshino T, Kanai T. Management of challenging immune-related gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Future Oncol* 2018; **14**: 3187–98.
- 107 Akel R, Anouti B, Tfayli A. Late-Onset Inflammatory Bowel Disease-Like Syndrome after Ipilimumab Therapy: A Case Report. *Case Rep Oncol* 2017; **10**: 456–61.
- 108 Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013; **31**: 4311–8.
- 109 Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1365–6.
- 110 Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; **364**: 2517–2526.
- 111 Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; **19**: 3.
- 112 Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *Lancet Respir Med* 2018; **6**: 472–8.
- 113 Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest* 2017; **152**: 271–81.
- 114 Barjaktarevic IZ, Qadir N, Suri A, Santamauro JT, Stover D. Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma. *Chest* 2013; **143**: 858–61.
- 115 Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; **35**: 709–17.
- 116 Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; **387**: 1540–50.
- 117 Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* 2017; **50**. DOI:10.1183/13993003.00050-2017.
- 118 Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; **2**: 1607–16.
- 119 Berthod G, Lazor R, Letovanec I, et al. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012; **30**: e156-159.
- 120 Lomax AJ, McGuire HM, McNeil C, et al. Immunotherapy-induced sarcoidosis in patients with melanoma treated with PD-1 checkpoint inhibitors: Case series and immunophenotypic analysis. *Int J Rheum Dis* 2017; **20**: 1277–85.
- 121 Vogel WV, Guislain A, Kvistborg P, Schumacher TNM, Haanen JBAG, Blank CU. Ipilimumab-induced sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing complete remission. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012; **30**: e7–10.

- 122 Morganstein DL, Lai Z, Spain L, et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; **86**: 614–20.
- 123 Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc* 2018; **28**: 1243–51.
- 124 Palmieri DJ, Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity. *Curr Oncol Rep* 2018; **20**. DOI:10.1007/s11912-018-0718-6.
- 125 Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of Painless Thyroiditis in Patients Receiving Programmed Death 1 Receptor Immunotherapy for Metastatic Malignancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 1738–41.
- 126 Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1749–55.
- 127 written on behalf of the AME Academic Lung Cancer Cooperation Group, Hu Y-B, Zhang Q, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2017; **6**: S8–20.
- 128 Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 1579–89.
- 129 Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *The Lancet* 2018; **391**: 933.
- 130 Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Related Cardiotoxicity. *Circulation* 2017; **136**: 2085–7.
- 131 Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; **71**: 1755–64.
- 132 Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018; **19**: e447–58.
- 133 Spain L, Walls G, Julve M, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol* 2016; : mdw558.
- 134 Gonzalez NL, Puwanant A, Lu A, Marks SM, Živković SA. Myasthenia triggered by immune checkpoint inhibitors: New case and literature review. *Neuromuscul Disord* 2017; **27**: 266–8.
- 135 Johnson DB, Saranga-Perry V, Lavin PJM, et al. Myasthenia Gravis Induced by Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; **33**: e122–4.
- 136 Makariou D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017; **82**: 128–36.
- 137 Astaras C, de Micheli R, Moura B, Hundsberger T, Hottinger AF. Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; **18**. DOI:10.1007/s11910-018-0810-1.
- 138 Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *The Oncologist* 2017; **22**: 709–18.
- 139 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1627–39.
- 140 Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, 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* 2013; **8**: e53745.
- 141 Oishi K, Nakao M, Maeda S, et al. A case of aseptic meningitis without neck rigidity occurring in a metastatic melanoma patient treated with ipilimumab. *Eur J Dermatol* 2017; **27**: 193–4.
- 142 Gu Y, Menzies AM, Long GV, Fernando SL, Herkes G. Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy. *J Clin Neurosci* 2017; **45**: 14–7.
- 143 Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Franques J, Richard M-A, Grob J-J. A Severe Case of Ipilimumab-Induced Guillain-Barre´ Syndrome Revealed by an Occlusive Enteric Neuropathy: A Differential Diagnosis for Ipilimumab-Induced Colitis. ; : 2.
- 144 de Maleissye M-F, Nicolas G, Saiag P. Pembrolizumab-Induced Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 2016; **375**: 296–7.
- 145 Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain–Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol* 2011; **22**: 991–3.

- 146 Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1845–55.
- 147 Maur M, Tomasello C, Frassoldati A, Dieci MV, Barbieri E, Conte P. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome During Ipilimumab Therapy for Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* 2012; **30**: e76–8.
- 148 Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro-Oncol* 2014; **16**: 589–93.
- 149 Vitt JR, Kreple C, Mahmood N, Dickerson E, Lopez GY, Richie MB. Autoimmune pancerebellitis associated with pembrolizumab therapy. *Neurology* 2018; **91**: 91–3.
- 150 Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005; **23**: 6043–53.
- 151 Maker AV, Phan GQ, Attia P, et al. Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and interleukin 2: a phase I/II study. *Ann Surg Oncol* 2005; **12**: 1005–16.
- 152 Robinson MR, Chan C-C, Yang JC, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: a new cause of uveitis. *J Immunother Hagerstown Md* 1997 2004; **27**: 478–9.
- 153 Voskens C, Cavallaro A, Erdmann M, et al. Anti-cytotoxic T-cell lymphocyte antigen-4-induced regression of spinal cord metastases in association with renal failure, atypical pneumonia, vision loss, and hearing loss. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012; **30**: e356-357.
- 154 Meeting Library | Phase 1 Study of Pembrolizumab Plus Ipilimumab as Second-Line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: KEYNOTE-021 Cohort D. <https://meetinglibrary.asco.org/record/115504/abstract> (accessed April 3, 2019).
- 155 McElnea E, Ní Mhéalóid A, Moran S, Kelly R, Fulcher T. Thyroid-like ophthalmopathy in a euthyroid patient receiving Ipilimumab. *Orbit Amst Neth* 2014; **33**: 424–7.
- 156 Yoshioka M, Kambe N, Yamamoto Y, Suehiro K, Matsue H. Case of respiratory discomfort due to myositis after administration of nivolumab. *J Dermatol* 2015; **42**: 1008–9.
- 157 Hunter G, Voll C, Robinson CA. Autoimmune inflammatory myopathy after treatment with ipilimumab. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 2009; **36**: 518–20.
- 158 Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016; **90**: 638–47.
- 159 Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann SM. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2019; **34**: 108–17.
- 160 Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* 2019; **7**. DOI:10.1186/s40425-018-0478-8.
- 161 Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol* 2017; **45**: 160–9.
- 162 Moher D, Jones A, Lepage L, for the CONSORT Group. Use of the CONSORT Statement and Quality of Reports of Randomized Trials: A Comparative Before-and-After Evaluation. *JAMA* 2001; **285**: 1992.
- 163 Hopewell S, Dutton S, Yu L-M, Chan A-W, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010; **340**: c723–c723.
- 164 Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 3807–14.
- 165 Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1668–74.
- 166 Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, et al. Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. *Br J Cancer* 2017; **117**: 913–20.
- 167 Péron J, Maillet D, Gan HK, Chen EX, You B. Adherence to CONSORT Adverse Event Reporting Guidelines in Randomized Clinical Trials Evaluating Systemic Cancer Therapy: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 3957–63.

- 168 Pons-Tostivint E, Latouche A, Vaflard P, et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. *JCO Precis Oncol* 2019; published online Feb 6. DOI:10.1200/PO.18.00114.
- 169 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1277–90.
- 170 Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; **379**: 2108–21.
- 171 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2078–92.
- 172 Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; published online Feb 16. DOI:10.1056/NEJMoa1816047.
- 173 Kerr KM, Tsao M-S, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba II, Hirsch FR. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol* 2015; **10**: 985–9.
- 174 Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther* 2017; **16**: 2598–608.
- 175 Krieg C, Nowicka M, Guglietta S, et al. High-dimensional single-cell analysis predicts response to anti-PD-1 immunotherapy. *Nat Med* 2018; **24**: 144–53.
- 176 Gatzemeier U, von Pawel J, Vynnychenko I, et al. First-cycle rash and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving cetuximab in combination with first-line chemotherapy: a subgroup analysis of data from the FLEX phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 30–7.
- 177 Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, Schiller JH, Johnson DH. Clinical Course of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Experiencing Hypertension During Treatment With Bevacizumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel on ECOG 4599. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 949–54.
- 178 Scartozzi M, Galizia E, Chiurrini S, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol* 2008; **20**: 227–30.
- 179 Prior LM, Harrold E, O’Leary CG, et al. Toxicities in immunotherapy: Can they predict response? *J Clin Oncol* 2016; **34**: e14534–e14534.
- 180 Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 3193–8.
- 181 Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 2872–8.
- 182 Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 2018; **33**: 570–80.
- 183 Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, Kroemer G. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance. *Cell* 2016; **165**: 276–87.
- 184 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. ; : 7.
- 185 Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018; **29**: 1437–44.

ANNEXES

Molécules	Ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Durvalumab	Avelumab
Type Ac humanisé	IgG1	IgG4	IgG4k	IgG1	IgG1k	IgG1
Cible	CTLA-4	PD-1	PD-1	PD-L1	PD-L1	PD-L1
AMM française ou européenne	Mélanome métastatique (ou non résecable) en association au Nivolumab Carcinome rénal à cellules claires métastatique, de pronostic intermédiaire ou défavorable, en association au Nivolumab en 1 ^{ère} ligne Carcinome urothélial métastatique ou localement avancé : en monothérapie après échec d'une chimiothérapie à base de platine avec expression PD-L1 ≥ 1 % des cellules tumorales Lymphome de Hodgkin classique : en monothérapie en rechute/ réfractaire après une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin Carcinome épidermoïde de la tête et du cou avancé : en monothérapie après échec d'une chimiothérapie à base de platine	Mélanome métastatique ou non résecable : en monothérapie ou en association à l'ipilimumab Traitement adjuvant des mélanomes stade III-IV après résection complète CBNPC métastatique : en monothérapie après échec d'une chimiothérapie antérieure Carcinome rénal à cellules claires métastatique : en monothérapie après échec d'un traitement antérieur ou en association à l'ipilimumab chez les patients de pronostic intermédiaire ou défavorable, en 1 ^{ère} ligne Lymphome de Hodgkin classique : en monothérapie en rechute/ réfractaire après une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique : en monothérapie chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine Carcinome urothélial métastatique ou localement avancé : en monothérapie après échec d'une chimiothérapie à base de platine	Mélanome métastatique ou non résecable : en monothérapie Traitement adjuvant des mélanomes stade III-IV après résection complète CBNPC métastatique : en monothérapie en première ligne chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK, en deuxième ligne chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure CBNPC métastatique non-épidermoïde : en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine de première ligne (sans mutation d'EGFR ou d'ALK) CBNPC métastatique épidermoïde : en association à une chimiothérapie carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel en première ligne Lymphome de Hodgkin classique : en monothérapie en rechute/ réfractaire après une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin Carcinome urothélial métastatique ou localement avancé : en monothérapie après échec d'une chimiothérapie à base de platine et chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique : en monothérapie chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique : en monothérapie après échec d'une chimiothérapie à base de platine ou chez les patients considérés inéligibles au cisplatine dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 5% CBNPC métastatique : en monothérapie après échec d'une chimiothérapie antérieure	CBNPC, stade III non opérable, non progressif après radio-chimiothérapie concomitante à base de platine avec expression PD-L1 ≥ 1 % des cellules tumorales	Carcinome de Merkel métastatique après échec d'une chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne

Tableau 1. Indications des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché européenne ou française



Université Claude Bernard – Lyon 1
Faculté de Médecine et de Maïeutique – Lyon Sud

ARNAUD-COFFIN Patrick : Revue systématique des effets indésirables dans les essais cliniques randomisés évaluant les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

RESUME :

Introduction : L'avènement des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (anti-PD-(L)1 et anti-CTLA-4) a fortement modifié la prise en charge de nombreuses pathologies cancéreuses avec de multiples indications, à la phase métastatique ou adjuvante, dans le cancer du poumon, le mélanome, les carcinomes urothéliaux et ORL, les carcinomes de Merkel et les lymphomes de Hodgkin. Cette revue systématique a été réalisée pour évaluer le taux d'effets indésirables (EI) associés à l'utilisation des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) en monothérapie, en association avec un autre IPCI ou avec une chimiothérapie cytotoxique. Une analyse de la qualité du recueil des EI a également été menée afin d'évaluer la pertinence de ces données.

Méthodes : Nous avons inclus tous les essais cliniques randomisés évaluant des IPCI publiés avant décembre 2017. Pour évaluer la qualité du recueil des EI, une série d'items a été définie selon l'extension des recommandations CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) réalisée en 2004. Les taux d'EI graves, de grade 5 ainsi que ceux responsables d'un arrêt de traitement ont été recueillis pour chaque catégorie d'EI. Les EI de nature immune ont été également recueillis quand ceux-ci étaient disponibles. Les estimations globales des taux d'EI ont été réalisées en utilisant un modèle linéaire mixte généralisé.

Résultats : Trente-cinq essais cliniques randomisés ont été pris en compte dans cette analyse, incluant 16485 patients. La qualité globale du recueil des EI était satisfaisante, mais certains items concernant les méthodes de recueil des données ainsi que leur analyse restaient peu rapportés. Les EI de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 14% (IC 95% 12-16) des patients traités par anti-PD-(L)1, 34% des patients traités par anti-CTLA-4 (IC 95% 27-42), 55% des patients traités par une association d'IPCI (IC 95% 51-59) et chez 46% des patients traités par une association IPCI-chimiothérapie (IC 95% 40-53). Le profil d'effets indésirables est différent selon la catégorie de traitement avec des taux plus élevés de troubles thyroïdiens, de dyspnées et de pneumopathies pour les anti-PD-(L)1, d'hypophysite et de diarrhées pour les anti-CTLA-4 et des effets secondaires cutanés comparables entre les 2 groupes.

Conclusion : L'utilisation des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, plus particulièrement en association, est responsable d'un taux significativement plus élevé d'effets indésirables de grade ≥ 3 . Le nombre croissant de patients traités par immunothérapie nécessite une optimisation de la prise en charge des effets indésirables de nature immune car ceux-ci sont fréquents et potentiellement graves bien qu'ils demeurent parfois méconnus et sous-évalués.

Mots Clés : inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, effet indésirable, toxicité immunologique, revue systématique de la littérature

Jury : Président : Monsieur le Professeur Gilles FREYER
Membres : Monsieur le Professeur Stéphane DALLE
Monsieur le Professeur Benoit YOU
Madame le Docteur Souad ASSAAD
Monsieur le Docteur Julien PERON (directeur de thèse)
Monsieur le Professeur Pierre-Jean SOUQUET

Date de soutenance : 19/06/2019
Adresse postale de l'auteur : 89 rue Marius Berliet, 69008 Lyon
E-mail : patrick.arnaud-coffin@outlook.fr

ARNAUD-COFFIN
(CC BY-NC-ND 2.0)