

REVUE MÉDICALE DE BRUXELLES

Vol. 47 | SUPPLÉMENT 1 | 2026

Prise en charge des effets secondaires des immunothérapies anti-cancéreuses

ULB

AMUB

MSD

A LEADER IN **IMMUNO-ONCOLOGY**



MSD Belgium BV/SRL
BE-NON-01915. Date of last revision: 10/2023



SOMMAIRE

INTRODUCTION

Les effets secondaires des immunothérapies anticancéreuses : une gestion multidisciplinaire
Immune-related adverse events: a multidisciplinary approach
MEERT A.-P., WOLFF L. et ILZKOVITZ M. 2

DERMATOLOGIE

Toxicités cutanées liées aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire
Dermatological toxicity of immune checkpoint inhibitors
ORTE CANO C., WOLFF L., ILZKOVITZ M., DELVAUX C., MEES C., SUPPA M., MEERT A.-P. et DEL MARMOL V. 10

PNEUMOLOGIE

Toxicité pulmonaire des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
Pulmonary toxicity of immune checkpoint inhibitors
CARRETTE A., LE JEANNIC T., GRIGORIU B. et GOUDSMIT A. 21

GASTRO-ENTÉROLOGIE

Diarrhée et entérocolite induite par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires
Diarrhea and enterocolitis induced by immune checkpoint inhibitors
COUVERT H., ILZKOVITZ M., WOLFF L., MEERT A.-P. et CREMER A. 27

Hépatites induites par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires
Liver toxicity of immune checkpoint inhibitors
COUVERT H., ILZKOVITZ M., WOLFF L. et LEPIDA A. 35

ENDOCRINOLOGIE

Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires et toxicités endocriniennes
Immune checkpoint inhibitors and endocrine toxicities
DE FILETTE J. et FISCHLER R. 41

NÉPHROLOGIE

Toxicité rénale des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire
Renal toxicity of immune checkpoint inhibitors
VAN MEERHAEGHE T. et LE MOINE A. 48

RHUMATOLOGIE

Inhibiteurs de points de contrôle immunologiques et complications rhumatologiques
Immune checkpoint inhibitors and rheumatological complications
RASPÉ J., WOLFF L., ILZKOVITZ M. et CHÉRIF M.Y. 54

REVUE MÉDICALE DE BRUXELLES

Vol. 47 | SUPPLÉMENT 1

COORDINATION

AMUB - Revue Médicale de Bruxelles
Route de Lennik 808/612 - 1070 Bruxelles
Tél. : 02 555 60 99 - Fax : 02 555 61 17

E-mail : info@amub-ulb.be
Site AMUB. : **www.amub-ulb.be**

La *Revue Médicale de Bruxelles*, Nouvelle Série est née de la fusion de la Revue Médicale de Bruxelles, fondée en 1945, et de Bruxelles Médical, fondé en 1921. Elle est publiée par l'Association des Médecins anciens étudiants de l'Université libre de Bruxelles (AMUB)

© 2026 by Revue Médicale de Bruxelles.
Tous droits de traduction et de reproduction réservés pour tous pays.

EDITEUR RESPONSABLE

Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités , Université libre de Bruxelles (ULB)

Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités

Le contenu des articles et des éditoriaux signés engage la responsabilité exclusive des auteurs. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'Editeur recommande une vérification extérieure des attitudes diagnostiques et thérapeutiques proposées. **Sauf mention contraire, les textes publiés sont indemnes de conflits d'intérêt.**

IMPRESSION

Snel Grafics - Vottem

Imprimé sur du papier certifié FSC.

FSC www.fsc.org MIXTE Papier | Pour une gestion forestière responsable FSC® C012447

MYOLOGIE

Myotoxicité liée aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
Immune checkpoint inhibitors myotoxicity
BAUDELET L, WOLFF L., CASALINO G., MEERT A.-P. et ILZKOVITZ M. 61

HÉMATOLOGIE

Toxicités hématologiques des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
Hematologic toxicities of immune checkpoint inhibitors
PETTIAUX B., COLARD M., MEERT A.-P., ILZKOVITZ M. et WOLFF L. 71

NEUROLOGIE

Toxicités neurologiques périphériques liées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires
Peripheral neurological toxicities of immune checkpoint inhibitors
DUVIGNEAUD Z., WOLFF L., ILZKOVITZ M., MEERT A.-P. et FERLINI L. 78

Toxicités neurologiques centrales liées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires
Central neurological toxicities of immune checkpoint inhibitors
DUVIGNEAUD Z., ILZKOVITZ M., WOLFF L., MEERT A.-P. et FERLINI L. 86

Abréviations

AAN	Anticorps anti-nucléaire
ACPA	Anti-peptides cycliques citrullinés
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
aIL6R	Anti-InterLeukine 6 Récepteur
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALT	Alanine aminotransférase
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
Anti-LC-1	Anticorps anti-cytosol hépatique de type 1
Anti-LKM1	*Anti-Liver Kidney Microsome type 1*
Anti-M2	Anti-mitochondries de type M2
Anti-ML	Anticorps anti-muscle lisse
Anti-RACh	Anti-Récepteur à l'acétyl-choline
Anti-SLA	Anticorps dirigé contre l'antigène hépatique soluble
Apso	Arthrite psoriasique
aPTT	*Activated partial thromboplastin time* (temps de céphaline activé)
arTPO	Agonistes du récepteur à la thrombopoïétine
aTNF	*Anti Tumor Necrosis Factor* α
bDMARD	*Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*
BiTOX	*Belgian Multidisciplinary Immunotoxicity Board*
CCGI	Centre de Compétence en Gestion des immunotoxicités
CD	Cluster de différenciation
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CK	Créatine kinase
CMV	Cytomégalovirus
CNI	Inhibiteurs de la calcineurine
CRP	Protéine C-réactive
csDMARD	*Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*
CTCAE	Critères communs de terminologie pour les événements indésirables
CTLA-4	*Cytotoxic T-lymphocyte–associated antigen 4*
cTnI	Troponine I
cTnT	Troponine T
DILI	Hépatotoxicité induite par les médicaments
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ECG	Électrocardiogramme
EC-IM	Entérocolite immuno-médiée
EMB	Biopsie endomyocardique
ENMG	Électroneuromyogramme
ESMO	*European Society of Medical Oncology*
ETT	Échocardiographie transthoracique
FAN	Facteurs antinucléaires
FC	Calprotectine fécale
FDG	Fluorodésoxyglucose
FR	Facteur rhumatoïde
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GAD	Glutamate décarboxylase
GC	Glucocorticoïdes
G-CSF	*Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (facteurs de croissances de la lignée blanche)
GGT	Gamma-glutamyl transférase
GLS	*Global longitudinal strain*
HAI	Hépatite auto-immune
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HBV	Virus de l'hépatite B
HC	Hydroxychloroquine
HCV	Virus de l'hépatite C
Hem-irAEs	*Hematological immune-related adverse events*
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine
HLA	Antigène leucocytaire humain
HLH	Hémophagocytose lymphohistiocytaire
HR	Hazard ratio
HSV	Virus herpès simplex
ICI	Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires
ICI-IRA	Insuffisance rénale aigue dans le contexte d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire
IFN-γ	Interféron-gamma
IFX	Infliximab
Ig	Immunoglobulines
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IL	Interleukine
IMH	Hépatite immuno-médiée
INR	*International normalized ratio*
IPP	Inhibiteurs des pompes à proton
IRA	Insuffisance rénale aiguë
irAE	Effets indésirables immunomédiés (*immune-related Adverse Events*)
IR-EC	*Immune-Related Enterocolitis*
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineux
JAK	Janus Kinase
KDIGO	*Kidney disease improving global outcomes*
LDH	Lactate déshydrogénase
LED	Lupus érythémateux disséminé
LEF	Léflunomide
LES	Lupus érythémateux systémique
LH	Hormone lutéinisante
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
MACEs	Évènements cardiovasculaires majeurs
MES	Score endoscopique de MAYO
MICI	Maladies inflammatoires du colon et de l'intestin
MMF	Mycophenolate mofetil
MRC	*Medical Research Council of Great Britain*
MTX	Méthotrexate
MYOtox	Myotoxicité liée aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
NSCLC	Cancer bronchique non à petites cellules (*Non-Small Cell Lung Cancer*)
NTIA	Néphrite tubulo-interstitielle aiguë
NYHA	*New York Heart Association*
OR	*Odds ratio*
PAL	Phosphatase alcaline
PD-1	Protéine 1 de la mort cellulaire programmée
PD-L1	Ligand de la protéine 1 de la mort cellulaire programmée.
PET	Tomographie par émission de positons
PET-CT	Tomographie par émission de positons couplée à un scanner
PPR	Pseudopolyarthrite rhizomélique
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PT	*Prothrombin time* (temps de prothrombine)
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
Rh-irAEs	Rheumatologic immune-related Adverse Events
RIC	Rhumatisme inflammatoire chronique
RS3PE	*Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema*
SS	Syndrome de Sjögren
STIR	*Short T1 Inversion Recovery*
SZ	Sulfasalazine
T4	Tétra-iodothyronine (Thyroxine)
Th1	Lymphocytes T auxiliaires 1
TKI	Inhibiteurs de tyrosine kinase
TSH	Hormone de stimulation thyroïdienne
UCEIS	Indice de gravité endoscopique de la colite ulcéreuse
VDZ	Vedolizumab
VLN	Valeur limite supérieure de la normale
VZV	Varicelle-zona virus

Les effets secondaires des immunothérapies anticancéreuses : une gestion multidisciplinaire

Immune-related adverse events: a multidisciplinary approach

MEERT A.-P., WOLFF L. et ILZKOVITZ M.

Service de Médecine interne, Unité de Diagnostic et d'Orientation - Urgences oncologiques, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités , Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

L'introduction des inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ICI) a révolutionné les traitements oncologiques. Les ICI agissent en activant le système immunitaire pour optimiser la réponse anti-tumorale. Ils bloquent les voies inhibitrices comme PD-1, PD-L1 et CTLA-4 que les cellules cancéreuses surexpriment souvent pour échapper à l'immunité. Leur efficacité dépasse celle de la chimiothérapie classique dans certains cancers et les indications s'étendent un peu plus chaque année. Bien que l'immunothérapie par ICI soit généralement mieux tolérée que la chimiothérapie, elle comporte un risque de développer des effets secondaires auto-immuns ou auto-inflammatoires graves, appelés « *immune related adverse events* » (irAEs). Leur gestion nécessite une reconnaissance précoce pour limiter le risque de complications potentiellement sévères et implique une coordination entre diverses spécialités médicales pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des toxicités.

Actuellement, ces traitements et leurs complications restent encore trop méconnus par le praticien de premier recours qui sera de plus en plus concerné. En réponse, le **Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités** a été créé à l'Institut Jules Bordet, pour centraliser et uniformiser les prises en charge des patients sous immunothérapie anticancéreuse. Cette initiative vise à garantir un parcours de soins fluide et à sensibiliser largement sur les immunothérapies et leurs implications cliniques, contribuant ainsi à une prise en charge optimale des traitements en oncologie moderne.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 2-9

Doi : 10.30637/2026.25-l01

Mots-clés : inhibiteur de point de contrôle immunitaire, IrAE, toxicité, immunothérapie, multidisciplinaire

ABSTRACT

The introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has revolutionized oncology treatments. ICIs work by activating the immune system to optimize the anti-tumor response. They block inhibitory pathways such as PD-1, PD-L1, and CTLA-4, which cancer cells often overexpress to evade immunity. Their efficacy exceeds that of conventional chemotherapy in certain cancers, and the indications for these treatments are expanding each year. Although ICI immunotherapy is generally better tolerated than chemotherapy, it carries a risk of developing serious autoimmune or autoinflammatory side effects, known as immune-related adverse events (IRAEs). Their management requires early recognition to limit the risk of potentially severe complications and involves coordination between various medical specialties to improve diagnosis and toxicities management.

Currently, these treatments and their complications remain largely unknown among primary care practitioners, who will be increasingly concerned. In response, the **Immunotoxicity Management Competence Center** was created at the Jules Bordet Institute to centralize and standardize the care of patients undergoing cancer immunotherapy. This initiative aims to ensure a seamless care pathway and raise widespread awareness about immunotherapies and their clinical implications, thereby contributing to optimal treatment management in modern oncology.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 2-9

Doi : 10.30637/2026.25-l01

Keywords : Immune checkpoint inhibitor, IrAE, Toxicity, Immunotherapy, Multidisciplinary

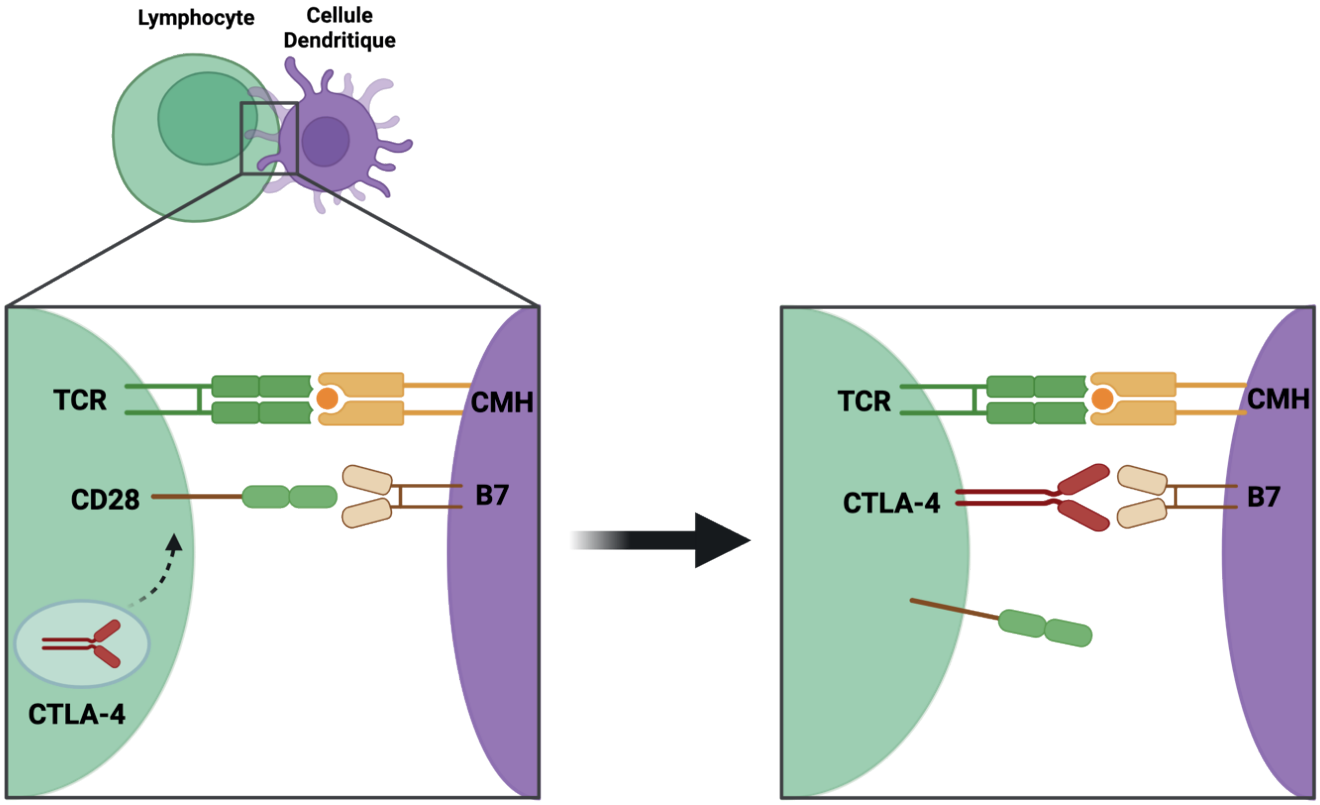
INTRODUCTION

L'arsenal thérapeutique oncologique a été bouleversé par l'arrivée des inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ICI) en 2011. Les indications de recours aux ICI sont en constante augmentation. Pour comprendre leur mode d'action, il faut rappeler que l'activité du système immunitaire est finement régulée pour obtenir un maximum d'activité de type anti-microbienne et anticancéreuse, et un minimum de manifestations auto-immunes. L'activation du lymphocyte T, acteur clé de l'immunité, nécessite 2 signaux d'activation (figure 1). Pour éviter une perpétuelle activité inflammatoire qui serait délétère, un mécanisme de rétrocontrôle inhibiteur retardé permet de maintenir le système actif uniquement pour une durée déterminée. Ces voies de signalisation cellulaires inhibitrices sont constituées entre autres par « *Programmed cell death protein 1* » (PD-1), « *Programmed cell death ligand 1* » (PD-L1) ou « *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* » (CTLA-4). Des anticorps monoclonaux permettant de bloquer ces voies inhibitrices ont vu le jour. *In fine*, lever l'inhibition immunitaire permet d'améliorer le contrôle antitumoral par rapport aux standards thérapeutiques antérieurs (figure 1).

Les premières démonstrations d'une efficacité supérieure des ICI à la chimiothérapie classique ont été observées dans les stades avancés de mélanomes et des cancers bronchiques non à petites cellules[2-4]. Leur indication s'est progressivement étendue à de nombreux autres cancers en association ou à la place de la chimiothérapie, voire en traitement (néo) adjuvant. Quoique l'immunothérapie soit globalement mieux tolérée que la chimiothérapie classique, les patients sous ICI sont à risque de développer des effets secondaires mimant des maladies auto-immunes et/ou auto-inflammatoires. Certains effets secondaires associés à l'immunothérapie (ou « *immune-related Adverse Events* », irAEs), peuvent être suffisamment sévères que pour nécessiter une prise en charge en soins intensifs[5]. Pratiquement, tous les organes peuvent être atteints avec une fréquence variable selon le type d'ICI (figure 2)[6,7].

FIGURE 1

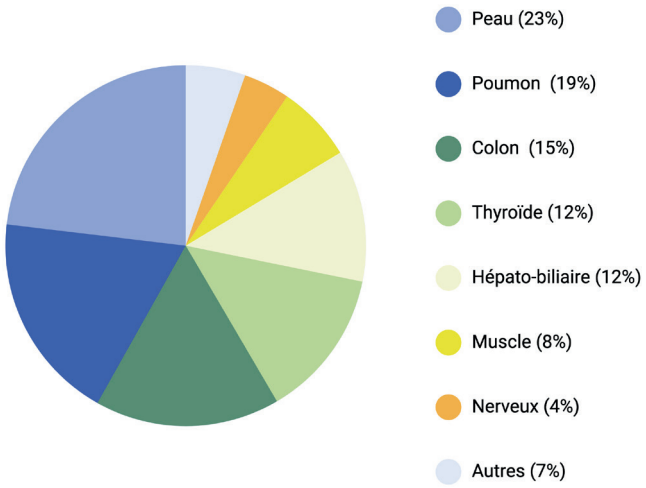
Mécanismes de régulation des lymphocytes.



Lorsque 2 signaux co-stimulateurs sont présents (signal 1, TCR/CMH et signal 2, CD28/B7), le lymphocyte est alors activé. Le CTLA-4, co-inhibiteur dénommé point de contrôle (ou « *checkpoint* »), est initialement situé dans des vésicules intracellulaires. Après activation du lymphocyte par la présence des 2 signaux co-activateurs, le CTLA-4 émerge avec retard à la surface de la cellule. Comme le CTLA-4 a une affinité plus élevée que le CD28 pour les molécules B7, le signal co-inhibiteur prédomine et le lymphocyte s'inactive. L'administration d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CTLA-4 l'empêche d'effectuer son activité inhibitrice. Le lymphocyte reste alors activé.

FIGURE 2

Prévalence des principales toxicités liées aux immunothérapies par inhibiteurs de checkpoint, issu de VigiBase, la base de données internationale de pharmacovigilance comprenant plus de 50.000 cas de toxicités (source : [8]).



L'identification rapide d'un irAE est essentielle, mais il est parfois difficile de le distinguer de la toxicité d'une chimiothérapie associée, d'une progression du cancer, d'une infection ou du développement d'une autre maladie. Un manque de reconnaissance de ces toxicités par le personnel médical non oncologique risque de retarder la prise en charge optimale, et par conséquent, la mise en place d'un traitement adéquat. En effet, ces patients peuvent être amenés à consulter leur médecin généraliste ou les services d'urgences quand ces toxicités apparaissent. Les médecins réanimateurs doivent également être informés des diagnostics à évoquer et de la nécessité d'une prise en charge spécifique.

Selon la « *Common Terminology Criteria for Adverse Events* » (CTCAE), les irAEs sont classés d'un grade 1 à 5. Pour certaines toxicités, cette gradation est cependant imparfaite et nécessite des modifications/précisions. Elle permet cependant d'adapter la prise en charge, en évaluant la nécessité d'introduire un traitement par corticostéroïdes et/ou l'arrêt de la thérapie par ICI (tableau 1). Pour certaines toxicités de grade élevé, l'introduction rapide d'un traitement par corticostéroïdes (ou autres immunosuppresseurs) est essentielle afin de limiter la durée et la gravité de l'irAE.

Le pronostic dépend de la nature de l'irAE. Les atteintes pulmonaires et cardiaques sont significativement associées à un pronostic défavorable, alors que les atteintes digestives sont associées à un meilleur pronostic[6,8]. Une étude britannique sur 300 patients admis aux urgences a mis en évidence un taux de mortalité de 2 % associé aux irAEs[9]. Il est donc fondamental pour les oncologues, mais également pour d'autres acteurs de la santé, de bien connaître ces ICI, leurs effets secondaires potentiels et leur prise en charge.

BILAN PRÉ-IMMUNOTHÉRAPIE

Avant de débuter un traitement par ICI, un bilan pré-immunothérapie est nécessaire.

Celui-ci comporte (tableau 2) :

1. **État des lieux des comorbidités dysimmunes** : un bilan concernant les éventuelles pathologies dysimmunitaires préexistantes ou méconnues est important, car ceci pourrait augmenter le risque de développer une toxicité sous ICI. Il consiste en une revue détaillée des comorbidités (par exemple : présence d'un diabète de type 1, dysthyroïdie auto-immune, etc.) et un examen clinique dirigé dans ce sens ;

TABLEAU 1

Prise en charge générale des toxicités selon le grade CTCAE v5.0.

Grade de toxicité	Lieu de prise en charge	Glucocorticoïde (équivalent méthylprednisolone)	Autre immunosuppresseur	Attitude par rapport aux ICI
1	Ambulatoire	Eventuellement topique	Non recommandé	Continuer
2	Ambulatoire	Topique ou *per os* 0,5 à 1 mg/kg/j	Non recommandé	Suspendre temporairement
3	Hospitalière	*Per os* ou IV 1-2 mg/kg pour 3 jours puis réduction à 1 mg/kg/j	A considérer si symptômes non contrôlés après 3-5 j de GC + référer à un spécialiste d'organe	Suspendre et discuter la reprise selon ratio risque/bénéfice
4	Hospitalière	IV 1-2 mg/kg pour 3 jours puis réduction à 1 mg/kg/j	A considérer si symptômes non contrôlés après 3-5 j de GC + référer à un spécialiste d'organe	Suspendre définitivement
5	Décès			

GC : glucocorticoïdes ; ICI : inhibiteurs de point de contrôle immunitaires

2. **Anticiper une possible immunotoxicité** : compte tenu du fait qu'environ 1 patient sur 2 présentera une immunotoxicité, dont le type d'organe atteint est peu prévisible, il est important d'avoir des examens de référence dits « baseline ». Par exemple, le diagnostic de myocardite est rare et complexe. Il repose sur un faisceau d'argument et influence fortement la reprise ou non d'un ICI. Aussi, lorsqu'on fait face à une anomalie d'un examen cardiaque (ECG modifié, troponines augmentées), il est important de pouvoir la comparer avec un bilan pré-immunothérapie. On propose un examen physique complet, une prise de sang (tableau 2) et un ECG ;
3. **Anticiper une éventuelle immunosuppression** : associé au risque important d'immunotoxicité, chaque bénéficiaire d'ICI pourrait subir une immunotoxicité et donc éventuellement suivre un traitement immunosuppresseur. A ce titre, on propose un bilan minimal de base.

SURVEILLANCE SOUS IMMUNOTHÉRAPIE

Lors d'un traitement par ICI, nous proposons une surveillance à adapter au cas par cas selon les facteurs de risque. Un patient connu pour une maladie dysimmunitaire préexistante fera l'objet d'une plus grande attention durant le suivi. Aussi, quoique certains facteurs de risque de toxicités aient été mis en évidence et sont repris dans chaque article dédié aux différentes atteintes d'organes, le type et la sévérité de la toxicité restent peu prévisibles. Entre autres, un taux élevé d'éosinophiles, de plaquettes, de lymphocytes totaux ou de lymphocytes $CD4^+$ ou $CD8^+$, ou de CRP avant le début d'administration d'un ICI seraient associés à un plus haut risque de toxicité[10]. A l'Institut Jules Bordet, une étude prospective en cours a déjà pu objectiver un taux de neutrophiles et un ratio neutrophiles/lymphocytes augmentés avant le traitement par ICI au sein des patients qui vont développer une toxicité[11]. Il n'existe actuellement pas de consensus concernant d'éventuels biomarqueurs prédictifs de toxicité. Lorsqu'on suspecte une toxicité, un bilan systémique à la recherche d'autres atteintes d'organe avec, au minimum, une anamnèse, un examen physique complet et une prise de sang est proposé (tableau 3).

Tableau 2

Examens complémentaires proposés avant de débuter un traitement par inhibiteurs de point de contrôle immunitaires.

Système concerné	Bilan biologique
Hématologique	Formule sanguine complète
Endocrinien	TSH, T4L, cortisolémie basale, Hba1c
Rénal	Créatinine, urines (protéines, albumines, leucocytes, érythrocytes)
Digestif	Bilirubine, ALT, PAL, GGT et lipase
Cardiaque	Troponines, CK, et ECG
Bilan inflammatoire	CRP (FAN si maladie dysimmunitaire préexistante)
Bilan infectieux (en prophylaxie d'une éventuelle immunosuppression)	Sérologies HBV, HCV, VIH, BK*, bilan pré-immunosuppression

TSH : *thyroid-stimulating hormone* ; Hba1c : hémoglobine glyquée ; ALT : alanine aminotransférase ; PAL : phosphatases alcalines ; GGT : gamma-glutamyl transpeptidase ; ECG : électrocardiogramme ; CRP : *C-reactive protein* ; VS : vitesse de sédimentation ; FAN : facteurs anti-nucléaires ; HBV : virus de l'hépatite B ; HCV : virus de l'hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; BK : bacille de Koch (tuberculose).

(*)Attention, nous proposons le test par *Interferon-Gamma-Release-Assay* tel que le QuantiFERON®, mais celui-ci n'est pas remboursé (alternative : l'intradermoréaction).

Tableau 3

Examens complémentaires proposés face à une suspicion de toxicité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaires.

Système concerné	Bilan biologique
Hématologique	Formule sanguine complète
Endocrinien	TSH, T4L, cortisolémie basale, glycémie à jeun
Rénal	Créatinine, urines (protéines, albumine, leucocytes, érythrocytes)
Digestif	Bilirubine, ALT, PAL, GGT et lipase
Cardiaque	Troponines et CK
Bilan inflammatoire	CRP

TSH : *thyroid-stimulating hormone* ; ALT : alanine aminotransférase ; PAL : phosphatases alcalines ; GGT : gamma-glutamyl transpeptidase ; ECG : électrocardiogramme ; CRP : *C-reactive protein*.

RÉINTRODUCTION DES ICI

Il existe peu de recommandations sur la reprise des ICI après un arrêt pour toxicité. Cela s'explique par l'évolution rapide des pratiques et le manque d'études cliniques de haute qualité avec un réel recul sur la reprise de l'immunothérapie ; le risque de récidive à la reprise du traitement par immunothérapie varie mais semble être de 30 à 40 %[12]. Globalement, si elle est possible, la reprise de l'immunothérapie après une toxicité confère une meilleure survie globale et sans récidive. Ceci est surtout démontré lorsque la reprise de l'ICI se fait hors progression du cancer[13].

La difficulté de la reprise de l'immunothérapie dépend de plusieurs facteurs :

- **Le bénéfice attendu de l'ICI selon le contexte oncologique** : le type et le stade du cancer influencent fortement le bénéfice attendu sous immunothérapie. Ainsi, le bénéfice de survie par ICI dans un contexte de cancer du sein triple négatif (environ 4 % à 5 ans) est nettement plus limité que dans un contexte de mélanome avancé (environ 30 % à 1 an) [14,15] ;
- **Le statut oncologique** lors de la résolution de la toxicité. L'état oncologique dicte l'urgence voire la nécessité de reprise du traitement, notamment dans les situations oncologiques de rémission ;
- **L'existence ou non d'alternatives** pour remplacer l'immunothérapie ;
- **La sévérité de la toxicité** : les recommandations actuelles précisent encore de ne pas reprendre l'immunothérapie en cas de toxicité de grade ≥ 3 selon les critères CTCAE[16]. Cependant, les recommandations de pratique clinique sont rapidement dépassées par l'actualisation des prises en charge des toxicités. Cette règle doit donc être discutée au cas par cas, en fonction de la morbi-mortalité de chaque toxicité, et surtout, du souhait du patient.

Le délai de reprise de l'immunothérapie n'est pas clairement établi. Néanmoins, les recommandations actuelles préconisent d'attendre au moins un retour à une toxicité de grade 1 voire la résolution totale, avant la reprise de l'ICI[16].

Différents régimes de reprise de l'immunothérapie existent afin de limiter les toxicités :

- Le passage d'un ICI à l'autre (par exemple, passage de l'Ipilimumab, un anti-CTLA4 dit de 1ère génération et associé à davantage de toxicité, vers un anti-PD(L)1) (ce qui n'est généralement pas possible en Belgique étant donné les critères de remboursement) ;
- La désescalade d'une double immunothérapie vers une monothérapie, le plus souvent vers un anti-PD(L)1 (par exemple : Nivolumab-Ipilimumab vers Nivolumab) ;
- L'utilisation de doses différentes d'ICI (passage de Nivolumab 1 mg/kg – Ipilimumab 3 mg/kg vers la *flipped-dose* : Nivolumab 3 mg/kg – Ipilimumab 1 mg/kg).

Pour l'ensemble de ces raisons, la décision de reprise de l'immunothérapie après une toxicité doit être discutée de manière collégiale et, de préférence, au sein d'un comité d'experts spécialisés.

EN MÉDECINE GÉNÉRALE

L'efficacité et le profil de tolérance des ICI permettent aux patients de limiter les séjours hospitaliers. L'administration des ICI se fait souvent en hôpital de jour, permettant aux patients un retour à domicile. Cette polarisation ambulatoire de la prise en charge mène désormais le patient oncologique sous ICI à davantage se tourner vers son médecin généraliste en cas de problématique aiguë liée ou non à son cancer et son traitement. La place du médecin traitant en tant que premier recours et coordinateur des soins dans la prise en charge est centrale. Il est donc nécessaire que la

communication entre l'hôpital et le médecin généraliste soit optimale afin d'assurer un trajet de soins fluides. Il est important que le médecin généraliste soit informé des soins du malade, des innovations thérapeutiques et des effets secondaires possibles.

Un travail de thèse français a montré que 76 % des médecins généralistes estiment leurs connaissances sur les ICI insuffisantes[17]. Une vaste majorité des sondés, 96 %, souhaiteraient recevoir des informations sur les traitements par ICI. La plus forte demande (57 %) concerne les irAEs et leur prise en charge. On dénotait que 40 % des praticiens ne connaissent pas le mécanisme d'action des effets secondaires et 52 % ne connaissent pas la prise en charge des effets secondaires. Il existe donc un réel besoin d'échanges entre les praticiens spécialistes et les médecins de première ligne extrahospitaliers.

AUX URGENCES

Selon une étude rétrospective monocentrique française de 2019, basée sur 409 patients traités par ICI, seuls 50 % des diagnostics d'irAEs sont posés aux urgences[18]. Cette étude a également mis en évidence de potentiels facteurs favorisant le développement d'un irAE tels qu'un cancer en rémission, l'utilisation concomitante de plusieurs ICI, ainsi qu'un plus grand nombre de cures d'ICI.

Dans une étude rétrospective réalisée à l'Institut Jules Bordet à Bruxelles, 12 % des visites aux urgences de patients traités par ICI étaient liées à un irAE[19]. Quatre présentations cliniques étaient plus fréquemment associées à un irAE : troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, insuffisance rénale aiguë et fonction hépatique anormale. L'apparition d'un irAE était également associée à trois facteurs différents : un cancer en rémission (« *Odds Ratio* » (OR) = 4,62, IC [intervalle de confiance] 95 % 2,33-9,18) ; une combinaison de deux ICI (OR = 4,29, IC 95 % 2,03-9,04) et des antécédents d'irAEs (OR = 2,3, IC 95 % 1,24-4,29). La mortalité à 30 jours était plus faible dans le groupe irAEs que dans le groupe non irAEs, 0 % vs 13 % respectivement. Le traitement par ICI a dû être suspendu chez près de trois quarts des patients atteints d'irAEs. Cet arrêt était définitif dans la majorité des cas. Ces irAEs sont sous-diagnostiqués aux urgences, ce qui peut retarder leur prise en charge et potentiellement impacter l'évolution des patients. Il est donc également nécessaire de sensibiliser les médecins urgentistes, acteurs clés des soins de santé, aux complications des ICI et à leurs prises en charge.

AUX SOINS INTENSIFS

Une étude prospective multicentrique a été menée dans des services de réanimation de France et de Belgique sur 115 patients adultes atteints d'une tumeur solide (principalement des cancers bronchiques et des mélanomes)[20]. Les patients traités par ICI au cours des 6 derniers mois et nécessitant une admission non programmée en réanimation ont été inclus. Les principales raisons d'admission aux soins intensifs étaient l'insuffisance respiratoire aiguë (57 %), la colite (13 %) et les maladies cardiovasculaires (11 %). L'admission aux soins intensifs était considérée comme « probablement » associée à l'irAE pour 48 % des patients. Les facteurs indépendamment associés aux irAEs étaient un bon statut de performance ECOG-PS (ECOG-PS de 2-3 vs ECOG-PS de 0, OR = 0,16 (IC 95 %, 0,05-0,47)) et des antécédents d'irAEs (OR = 3,28 (IC 95 %, 1,19-9,01)). Des stéroïdes ont été prescrits chez 75 % des patients admis en soins intensifs.

Bien que les ICI puissent entraîner des événements indésirables moins fréquemment que la chimiothérapie, leur utilisation peut nécessiter une admission en unité de soins intensifs en cas d'irAE sévère (myocardite, méningite, pneumonie immuno-médiée, colite, etc.). Les réanimateurs doivent être conscients des complications et de la prise en charge appropriée de ces irAEs[5]. La mortalité hospitalière liée à un irAE sévère menant à un passage aux soins intensifs est plus faible qu'une hospitalisation pour un motif non lié à un irAE (respectivement 27 % vs 42 %)[20]. Les irAEs sévères sont généralement réversibles et ne doivent pas, *per se*, limiter l'accès du patient aux soins intensifs[21].

LES SPÉCIALISTES D'ORGANES

Les effets secondaires des ICI pouvant toucher différents organes, les différents spécialistes concernés sont inévitablement des partenaires de choix dans leur diagnostic (examen endoscopique, échographie cardiaque, etc.) et leur prise en charge. Certains médicaments permettant de traiter ces complications ne peuvent d'ailleurs être prescrits que par ces spécialistes d'organes (infliximab, vedolizumab, immunoglobulines, etc.). L'intérêt de la collaboration avec les spécialistes d'organes réside aussi dans leur expérience dans les autres atteintes d'organes d'origine médicamenteuse, le mimétisme de certains irAEs avec les maladies auto-immunes primitives et la manipulation des immunosuppresseurs.

C'est dans ce cadre que le « Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités » a vu le jour à l'Institut Jules Bordet des Hôpitaux universitaires de Bruxelles (H.U.B).

LE CENTRE DE COMPÉTENCE EN GESTION DES IMMUNOTOXICITÉS DE L'INSTITUT JULES BORDET

La structure du centre reprend l'ensemble des intervenants impliqués en milieu hospitalier : médecins internistes, oncologues, hématologues, spécialistes d'organes, le laboratoire de recherche, les urgences/unité de diagnostic et d'orientation. Les objectifs du centre sont de fournir des soins spécialisés aux patients sous immunothérapie avec une prise en charge uniforme des patients sous immunothérapie et de leurs toxicités, de renforcer les collaborations nationales et internationales et développer la recherche clinique et fondamentale.

Dans une première phase, le centre de compétence en gestion des immunotoxicités a déjà amélioré la structuration du parcours diagnostique et de la prise en charge des toxicités des ICI en standardisant le bilan biologique pré-immunothérapie et de dépistage des toxicités de l'immunothérapie, en uniformisant les mises au points diagnostiques et la prise en charge des toxicités par la création de protocoles institutionnels, en développant des consultations dédiées à la prise en charge des toxicités, aux décisions de reprise de l'immunothérapie après toxicité et à la prise en charge pré-immunothérapie des patients à haut risque de toxicités de l'immunothérapie (maladie dysimmune associée, double immunothérapie, etc.) et en participant activement à la Consultation oncologique Multidisciplinaire du « *Belgian Multidisciplinary Immunotoxicity Board* », organe national de concertation sur les toxicités immuno-induites.

D'autre part, de nombreux projets de recherche sont actuellement mis sur pied (étude de cas de toxicités rares, étude prospective sur les anticorps liés aux maladies endocriniennes induites par les ICI, registre des patients présentant une maladie auto-immune sous ICI…). Cette structure pourra également aider à la formation (via des séminaires, GLEM, etc.) à tous les niveaux de soins (infirmièr.es, médecins oncologues, généralistes, urgentistes, réanimateurs, etc.). Finalement, cette collaboration devra s'étendre pour s'articuler avec la pratique ambulatoire des médecins de premier recours, point de contact essentiel dans la prise en charge des patients.

Les consultations pré-immunothérapie et de gestion des toxicités de l'immunothérapie sont accessibles aux patients du H.U.B ainsi qu'à ceux suivis en dehors de l'institution. Actuellement, de nouveaux traitements agissant sur l'immunité sont en cours d'évaluation (BiTE comme le tarlatamab, vaccination antitumorale) ou déjà en cours en hématologie (CAR-T et probablement à l'avenir d'autres CAR agissant via les macrophages ou les cellules dendritiques). De plus, de nouvelles molécules agissant sur deux ou plusieurs cibles (anticorps bispécifiques) seront très probablement dans le domaine public assez tôt (ivonescimab par exemple) ou des combinaisons nouvelles (anti-PD-1 plus anti-LAG-3 en mélanome) avec des profils de toxicité spécifiques liés aux cibles (VEGF plus PD-1 pour ivonescimab). Ces molécules seront complexes à utiliser du fait de leurs toxicités et nécessiteront d'autant plus l'expertise d'un centre tel que celui qui a été créé.

CONCLUSION

L'introduction des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires a transformé le paysage thérapeutique oncologique, tant du point de vue des bénéfices significatifs obtenus que par la prise en charge médicale complexe pour la gestion des toxicités. Cet article introductif tente de mettre en lumière la nécessité d'une compréhension approfondie de ces nouveaux agents anticancéreux et de leurs effets secondaires.

Ce numéro spécial de la *Revue Médicale de Bruxelles* contient de nombreux articles dédiés aux toxicités les plus fréquentes, afin de proposer aux praticiens des outils pour la prise en charge des patients oncologiques sous immunothérapies. L'arsenal thérapeutique des immunothérapies continue à croître avec en parallèle une complexification des effets secondaires ; ceci nécessitera une veille constante pour adapter nos prises en charge aux nouvelles découvertes scientifiques.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12:252-64. https://doi.org/10.1038/nrc3239.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375:1823-33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774.
3. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, *et al.* Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2018;97:e11936. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011936.
4. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2019;30:1884-901. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411.
5. Lemiale V, Meert AP, Vincent F, Darmon M, Bauer PR, Van de Louw A, *et al.* Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? Ann Intensive Care. 2019;9:25. https://doi.org/10.1186/s13613-019-0487-x.
6. El Majzoub I, Qdaisat A, Thein KZ, Win MA, Han MM, Jacobson K, *et al.* Adverse Effects of Immune Checkpoint Therapy in Cancer Patients Visiting the Emergency Department of a Comprehensive Cancer Center. Ann Emerg Med. 2019;73:79-87. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.04.019.
7. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2018;378:158-68. https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481.
8. Gougis P, Jochum F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Vignes B, *et al.* Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade-a worldwide perspective. eClinicalMedicine. 2024;70. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102536.
9. Cooksley T, Gupta A, Al-Sayed T, Lorigan P. Emergency presentations in patients treated with immune checkpoint inhibitors. Eur J Cancer. 2020;130:193-7. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.025.
10. Guo AJ, Deng QY, Dong P, Zhou L, Shi L. Biomarkers associated with immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. World J Clin Oncol. 2024;15:1002-20. https://doi.org/10.5306/wjco.v15.i8.1002.
11. Langouo Fontsa M, Stabile M, Garavello A, Delvaux P, Goudsmit A, Berghmans, et al., Abstract B035: Lymphocyte Subpopulation Balances as a Blood Biomarker for Immune-Related Adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Cancer Immunol Res. 2025; 13 (2_Supplement): B035. https://doi.org/10.1158/2326-6074.IO2025-B035
12. Wu CY, Zubiri L, Rouhani SJ, Merkin RD, Holt A, Falade AS, *et al.* Immune checkpoint inhibitor (ICI) rechallenge after immune-related adverse events (irAE) requiring hospitalization: A single-center 10-year experience. J Clin Oncol. 2024;42:e14609-e14609. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e14609.
13. Liu SJ, Yan LJ, Wang HC, Ding ZN, Liu H, Zhang X, et al. Safety, efficacy, and survival outcomes of immune checkpoint inhibitors rechallenge in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. The Oncologist. 2024;29:e1425-34. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae134.
14. van Not OJ, van den Eertwegh AJM, Jalving H, Bloem M, Haanen JB, van Rijn RS, *et al.* Long-Term Survival in Patients With Advanced Melanoma. JAMA Netw Open. 2024;7:e2426641. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.26641.
15. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, *et al.* Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2024;391:1981-91. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409932.
16. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39:4073-126. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440.
17. Barboni M. Prise en charge en Médecine Générale des patients sous immunothérapies anticancéreuses n.d. Thèse, Faculté des Sciences médicales et paramédicales de Marseille, 13 mars 2025. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02923553
18. Peyrony O, Tieghem Y, Franchitti J, Ellouze S, Morra I, Madelaine-Chambrin I, *et al.* Immune checkpoint blockade toxicity among patients with cancer presenting to the emergency department. Emerg Med. J 2019;36:306-9. https://doi.org/10.1136/emermed-2018-208091.
19. Pini F, Grigoriu B, Ameye L, Meert AP. Management and outcome of oncological patients under immune checkpoint inhibitors presenting at the emergency department. Emerg Med J. 2024;41:emermed-2023. https://doi.org/10.1136/emermed-2023-213605.
20. Toffart AC, Meert AP, Wallet F, Gibelin A, Guisset O, Gonzalez F, *et al.* ICU admission for solid cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Ann Intensive Care. 2023;13:29. https://doi.org/10.1186/s13613-023-01122-z.
21. Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, Raphael J, Blanchette P, Maleki Vareki S, *et al.* Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2021;92:102134. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102134.

AUTEUR CORRESPONDANT :

A.-P. MEERT
H.U.B - Institut Jules Bordet
Service de Médecine interne
Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles
E-mail : anne-pascale.meert@hubruxelles.be

Toxicités cutanées liées aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Dermatological toxicity of immune checkpoint inhibitors

ORTE CANO C.[1,2], WOLFF L.[3,4], ILZKOVITZ M.[3,4], DELVAUX C.[1], MEES C.[1], SUPPA M.[1,2], MEERT A.-P.[3,4] et DEL MARMOL V.[1,2]

[1]Service de Dermatologie, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Service de Dermato-Oncologie, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

[3]Service de Médecine interne, Unité de Diagnostic et d'Orientation - Urgences oncologiques, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

[4]Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités , Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ICI) ont profondément transformé la prise en charge de nombreux cancers. Toutefois, leur utilisation est associée à des effets indésirables immuno-induits, en particulier cutanés (D-irAEs), qui sont les plus fréquemment rapportés. Ces toxicités, bien que majoritairement bénignes, nécessitent une approche spécifique. Dans cet article, nous présentons des recommandations pratiques élaborées à l'H.U.B - Institut Jules Bordet, destinées à guider les cliniciens dans le diagnostic et la prise en charge des principales manifestations cutanées liées aux ICI. Pour chaque entité clinique, un algorithme décisionnel est proposé, permettant aux praticiens non-dermatologues de poser un diagnostic et d'initier un traitement adapté.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 10-20

Doi : 10.30637/2026.25-l02

Mots-clés : D-irAE, irAE, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, immunothérapie, effets indésirables cutanés

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have profoundly changed the therapeutic landscape of several cancers. However, their use is frequently associated with immune-related adverse events, especially cutaneous ones (D-irAEs), which are the most common. Although often mild, these reactions require a specific approach. In this article, we present practical guidelines developed at the Institut Jules Bordet-H.U.B. to support clinicians in diagnosing and managing cutaneous toxicities linked to ICI therapy. For each clinical presentation, a decision-making algorithm is provided to allow non-dermatologist physicians to initiate appropriate treatment.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 10-20

Doi : 10.30637/2026.25-l02

Keywords : D-irAE, irAE, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, cutaneous adverse events

INTRODUCTION

L'introduction des inhibiteurs de *checkpoint* immunitaires (ICI) a révolutionné le paradigme du traitement de certains cancers et considérablement augmenté l'espérance de vie des patients. Ces traitements incluent aujourd'hui les anticorps monoclonaux dirigés contre le CTLA-4, PD-1, PD-L1, et le plus récemment approuvé anti-LAG-3. Leur profil de toxicité est lié à leur mécanisme d'action via l'activation cytotoxique des cellules T CD4+/CD8+ et est donc spécifique de cette classe de traitement. Les effets secondaires cutanés, appelés en anglais « D-irAEs » (*Dermatologic-immune-related adverse events*) sont les plus fréquents.

Dans ce texte nous présentons les recommandations pratiques élaborées au sein de l'H.U.B - Institut Jules Bordet pour la prise en charge des toxicités cutanées liées aux ICI. Elles sont basées sur les dernières recommandations de l'académie européen de dermatologie[1]. Leur but est de donner une autonomie aux cliniciens non-dermatologues. Pour chaque présentation clinique, un algorithme de classification et de traitement est proposé.

EPIDÉMIOLOGIE

Les D-irAEs sont observés dans plus d'un tiers des patients traités par ICI, parmi lesquels jusqu'à 3 % présentent un grade 3 ou plus. Il est aujourd'hui bien établi que les patients traités par la combinaison des anti-PD-1 et CTLA-4, comparés à ceux recevant des anti-PD-1/PD-L1 seuls, développent des effets secondaires plus fréquents, plus précoces et plus sévères[1-3].

Bien que la majorité des D-irAEs apparaissent dans les premiers trois mois de traitement, un consensus récent considère qu'ils peuvent survenir jusqu'à 12 mois après la dernière infusion[4]. Il est essentiel dans notre pratique de savoir que, à la différence des autres agents utilisés en oncologie (chimiothérapies, thérapies ciblées), les D-irAEs peuvent survenir et/ou persister malgré l'arrêt de l'immunothérapie. Par ailleurs, les ICI peuvent également révéler ou exacerber des pathologies cutanées préexistantes, classiquement le psoriasis.

DIAGNOSTIC

L'importance de l'anamnèse

Tout examen médical commence par une anamnèse orientée mais complète. Un patient sous ICI présentant une réaction ou une symptomatologie cutanée peut présenter un D-irAE. L'objectif de l'anamnèse est avant tout d'exclure d'autres causes pouvant expliquer l'atteinte cutanée. L'anamnèse doit inclure les antécédents du patient, les traitements reçus les six derniers mois, l'évaluation des symptômes associés (prurit, sensation de brûlure ou douleur cutanée, symptômes systémiques tels que la fièvre, etc.), ainsi que le début des lésions, leur évolution et leur éventuel lien avec un contexte particulier.

Les diagnostics différentiels incluent les causes médicamenteuses (notamment pour les exanthèmes maculo-papuleux et la pemphigoïde bulleuse), para-infectieuses et les exacerbations des pathologies cutanées préexistantes, en particulier d'origine immunitaire. C'est notamment le cas du psoriasis, mais aussi d'autres affections comme le lichen plan.

Définitions des entités

L'identification de la lésion cutanée élémentaire est une étape clé qui orientera le clinicien dans l'algorithme décisionnel. L'examen clinique doit être systématique pour assurer l'inspection complète du tégument. Le patient doit être dévêtu afin d'évaluer correctement l'étendue des lésions, et l'inspection des muqueuses buccale et génitale ne doit pas être omise.

La définition des entités est ici la définition de la morphologie des lésions qui peut être résumée de façon pratique en : (1) exanthème maculo-papuleux (EMP) ; (2) lichénoïde/eczématiforme ; (3) bulle et (4) psoriasiforme (figure 1). Il est fréquent que les patients présentent un (5) prurit sans lésion cutané, qui sera traité comme une entité à part.

Ce guide abordera également les (6) décollements cutanés (nécrolyse épidermique toxique, NET), qu'il est essentiel de reconnaître en raison de sa gravité, même si ce type d'atteinte ne correspond pas strictement à la définition des D-irAEs.

Le vitiligo en tant que D-irAE ne sera pas traité en détail dans ce texte. Il survient principalement au cours du traitement du mélanome mais pas exclusivement et a été proposé comme marqueur de bonne réponse[5,6]. Son impact est avant tout esthétique et l'efficacité des interventions est souvent discrète. Lorsqu'il est associé à des lésions inflammatoires lichénoïdes ou eczématiformes, le lecteur pourra se référer à la section correspondante (2).

PRISE EN CHARGE

Exanthème maculo-papuleux

L'EMP se caractérise par des macules et papules érythémateuses souvent associées à un prurit (figure 2). Il s'agit de l'une des atteintes cutanées les plus fréquentes, observée chez environ 20 % des patients sous monothérapie par anti-PD-1/PD-L1 et jusqu'à 68 % des patients recevant une combinaison avec un anti-CTLA-4[7].

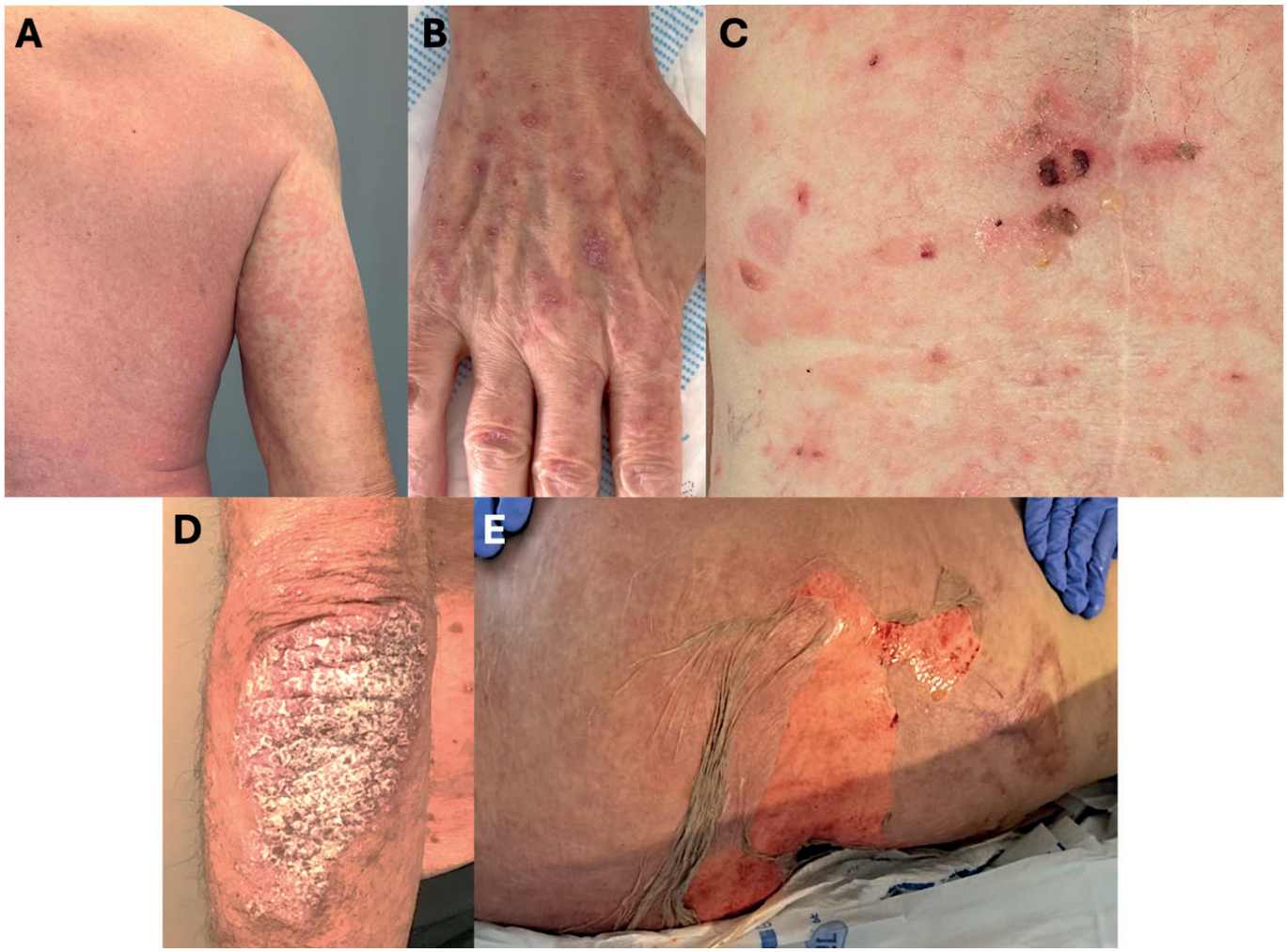
L'EMP est généralement limité et tend à se résoudre spontanément, même en l'absence de traitement. Son grade dépend du pourcentage de surface cutanée atteinte et de l'impact sur la vie du patient (figure 3). Bien que ces éruptions soient le plus souvent bénignes, elles doivent être réévalués dans le temps. Par exemple, une persistance d'un grade 1 malgré un traitement bien conduit est reclassé en grade 2. De plus, certaines atteintes plus sévères peuvent initialement se manifester sous forme d'EMP.

Une biopsie cutanée n'est pas systématiquement requise si le rash est cliniquement évocateur. Toutefois, notre recommandation est d'en réaliser une en cas de présentation atypique, d'exanthème exfoliatif ou de rash persistant malgré un traitement bien conduit par dermocorticoïdes.

Concernant la corticothérapie systémique, son utilisation doit être prudente, car elle pourrait réduire l'efficacité du traitement oncologique. Elle sera donc réservée aux situations où l'application correcte des dermocorticoïdes est compromise, notamment en cas d'atteinte > 30 % de la surface corporelle ou chez des patients isolés sans accès aux soins infirmiers à domicile.

Figure 1

Les atteintes cutanées des inhibiteurs du checkpoint immunitaire.



A : Exanthème maculo-papuleux ; B : Réaction lichénoïde/eczématiforme ; C : Réaction bulleuse ; D : Réaction psoriasiforme ; E : Décollement cutané en linge mouillé.

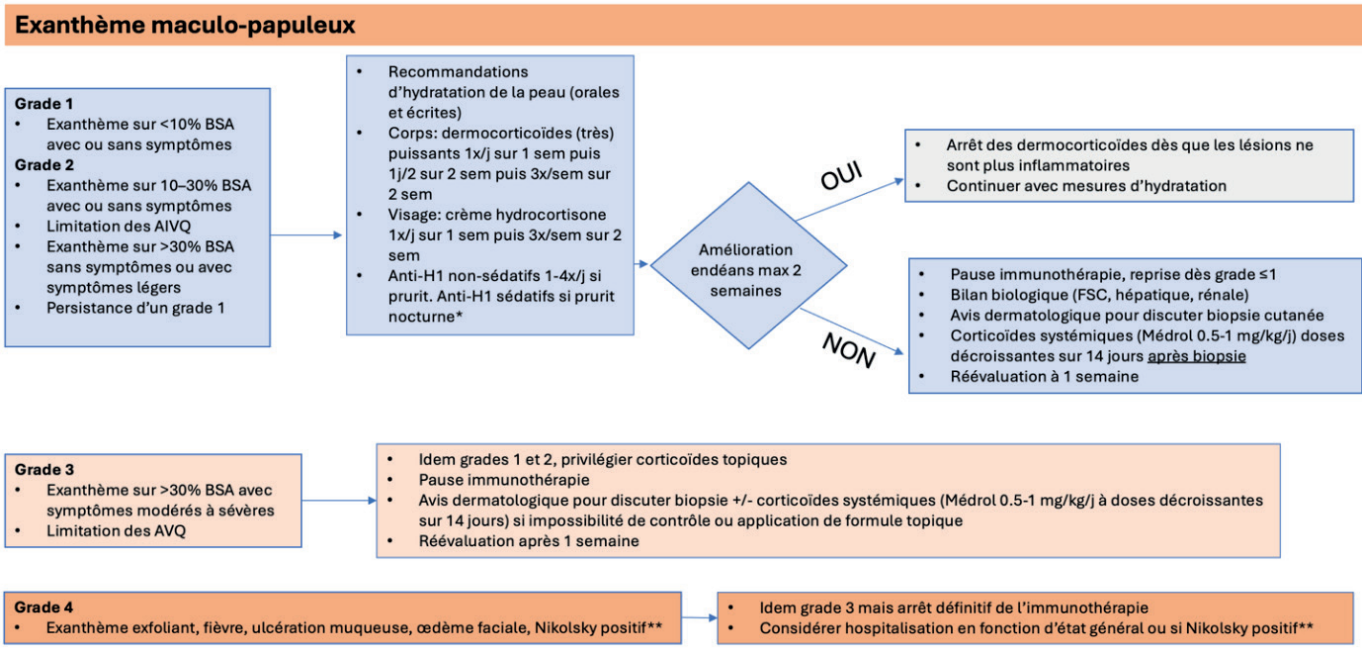
Figure 2

Exanthèmes maculo-papuleux sous pembrolizumab.



FIGURE 3

Exanthème maculo-papuleux. Algorithme et recommandations.



BSA : *Body surface area* ; AIVQ : activités instrumentales de la vie quotidienne ; AVQ : activités de la vie quotidienne ; FSC : formule sanguine complète.
(*) Max 4 comprimés d'antihistaminiques par jour ;
(**) Signe Nikolsky : décollement cutané provoqué par le frottement de la peau adjacente à une bulle ou excoriation.

Réactions lichénoïdes et eczématiformes

Sont regroupées ensemble, pour des raisons de praticité, les réactions lichénoïdes et eczématiformes. La présentation clinique est variée allant de papules à des plaques érythémateuses ou violacées, infiltrées et/ou lichénifiées, aux bordures bien ou mal définies et souvent prurigineuses réparties sur le tronc et les extrémités, épargnant le visage (figure 4). Malgré cette clinique polymorphe, l'histologie est souvent similaire montrant une hyperkératose, une acanthose et un infiltrat lymphocytaire en bande dans le derme papillaire[8].

Des formes cliniques plus proches d'un lichen plan classique peuvent être retrouvées, incluant les variantes hypertrophique, atrophique, ulcérée, bulleuse ou papuleuse. Leur traitement initial ne diffère pas dans le contexte des ICI (figure 5). Cependant, une biopsie peut être recommandée dans certaines présentations pour faire le diagnostic différentiel avec une pemphigoïde bulleuse (dans le cas d'une variante bulleuse) ou avec des proliférations squameuses atypiques (dans le cas d'une variante hypertrophique)[9].

On peut trouver de manière associée ou isolée une atteinte buccale (figure 6). Lorsqu'elle est symptomatique, des corticoïdes locaux peuvent être proposés. Un gel oral au proprionate de Clobétasol peut être appliqué localement. D'autres alternatives sont possibles comme les comprimés à placer entre la gencive et la muqueuse et à laisser fondre (Buccobet®) ou des bains de bouche (Celestene®, qui ne sont pas disponibles en Belgique et doivent être commandés en France). En présence de lésions ulcérées et d'une difficulté à s'alimenter, une interruption temporaire du traitement et une corticothérapie systémique peuvent être justifiées. Les rinçages buccaux avec une solution Stanford peuvent également aider à soulager la douleur. Nous pouvons les recommander, par exemple, 15 minutes avant les repas.

FIGURE 4

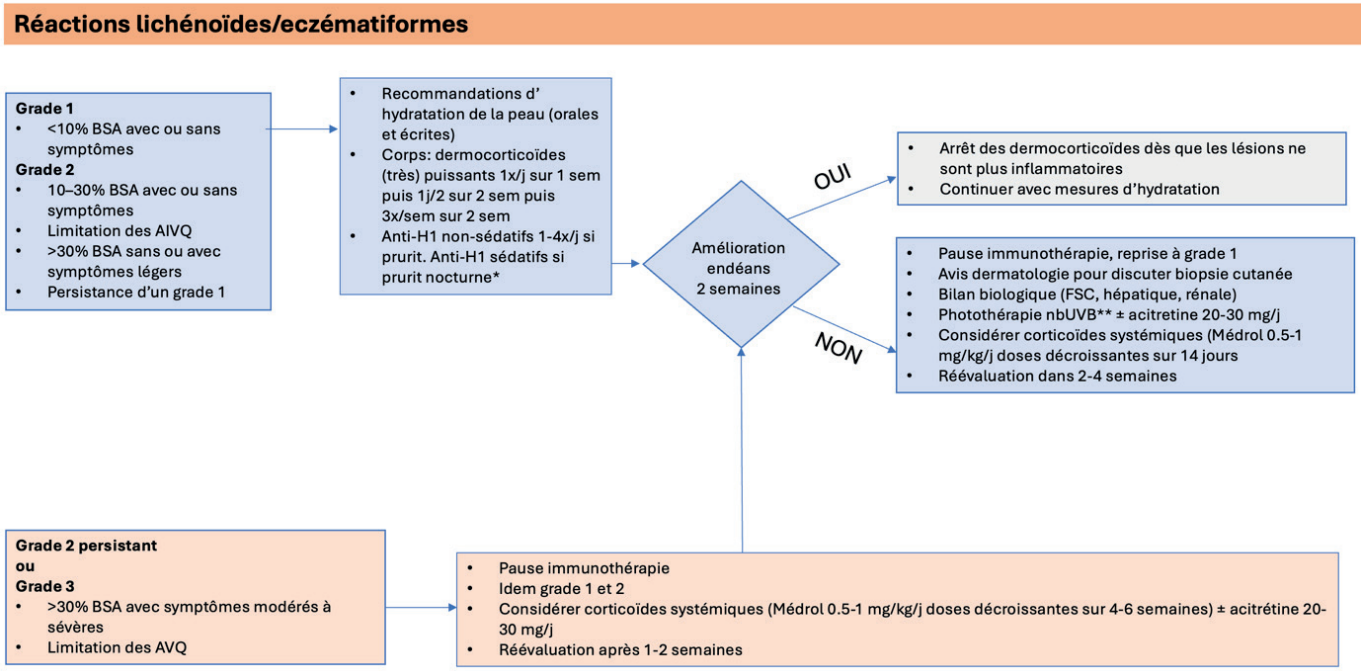
Réaction eczématiforme sur les mains et papuleuse sur les pieds chez la même patiente sous pembrolizumab. L'histologie montrait une atteinte lichénoïde de l'interface dermo- épidermique.





FIGURE 5

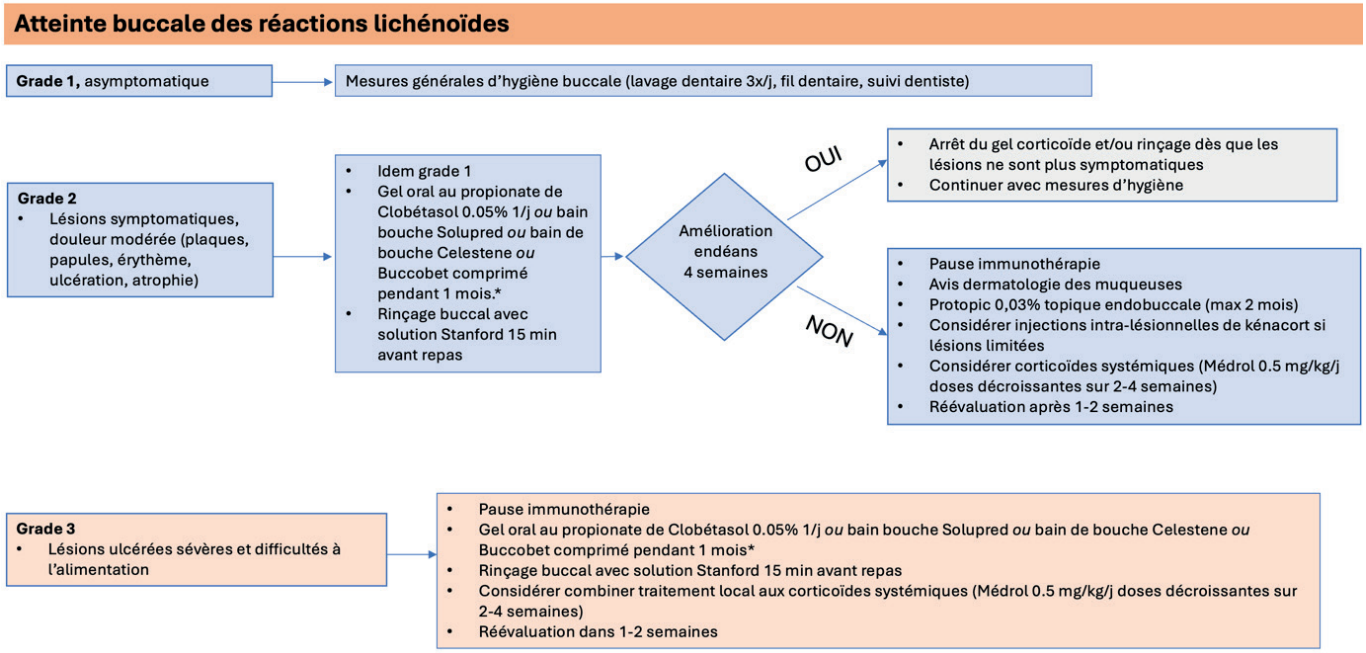
Réactions lichénoïdes et eczématiformes. Algorithme et recommandations.



BSA : *Body surface area* ; AIVQ : activités instrumentales de la vie quotidienne ; AVQ : activités de la vie quotidienne ; FSC : formule sanguine complète.
(*) Max 4 comprimés d'antihistaminiques par jour ;
(**) La photothérapie est contre-indiquée en cas de cancer cutané mélanome ou épidermoïde.

FIGURE 6

Atteinte buccale des réactions lichénoïdes. Algorithme et recommandations.



(*) Galénique à choisir en fonction des préférences du patient et zone à traiter. Les bains de bouches aux corticoïdes doivent être commandés en France. Buccobet comprimé doit être placé entre la gencive et muqueuse jugale et est à laisser fondre.

Dermatose bulleuse

Les dermatoses bulleuses du type pemphigoïde bulleuse sont possibles dans le cadre des D-irAEs. Elles apparaissent généralement tardivement après l'initiation du traitement, voire jusqu'à un an après son arrêt, et sont plus fréquentes chez les patients âgés[10,11].

Le prurit est caractéristique et peut précéder l'apparition des bulles (forme pré-bulleuse). D'autres signes à rechercher sont des excoriations superficielles (signe de grattage) et des lésions urticariennes érythémateuses. Dans certains cas, les bulles ne sont pas visibles/présentes au moment de l'examen mais nous pouvons observer des excoriations classiques là où une bulle s'est rompue. Quand elles sont présentes, les bulles sont classiquement tendues (figure 7).

La confirmation diagnostique repose sur la réalisation de deux biopsies cutanées : l'une en peau lésionnelle, pour un examen en microscopie optique (à conserver en formol), et l'autre en peau péri-lésionnelle, pour un examen d'immunofluorescence directe (à conserver en milieu de Michel) (figure 8)[3]. Il est aussi recommandé de réaliser un bilan électrolytique et la recherche des anticorps anti-peau. Le dosage d'IgE pourrait être utile dans les cas réfractaires où l'omalizumab (anticorps monoclonal anti-IgE) a démontré une efficacité en présence d'IgE élevées.[11,12] Cependant, son accès en Belgique reste limité à un usage compassionnel qui est difficile à obtenir pour cette molécule.

La pemphigoïde bulleuse liée aux ICI, comme la pemphigoïde bulleuse classique, a une évolution plus longue comparée aux autres D-irAEs. Un traitement prolongé, sur plusieurs mois, est nécessaire et consiste en l'application de corticoïdes topiques sur l'ensemble du corps, à l'exception du visage (qui est moins fréquemment atteint) même si la peau semble cliniquement saine. La doxycycline, qui est un traitement proposé dans cette pathologie, n'est pas recommandée dans le contexte de l'immunothérapie en raison du possible effet délétère des antibiotiques sur l'efficacité anticancereuse[13]. Comme pour l'EMP, quand l'application de dermocorticoïdes n'est pas possible, une corticothérapie systémique peut être envisagée.

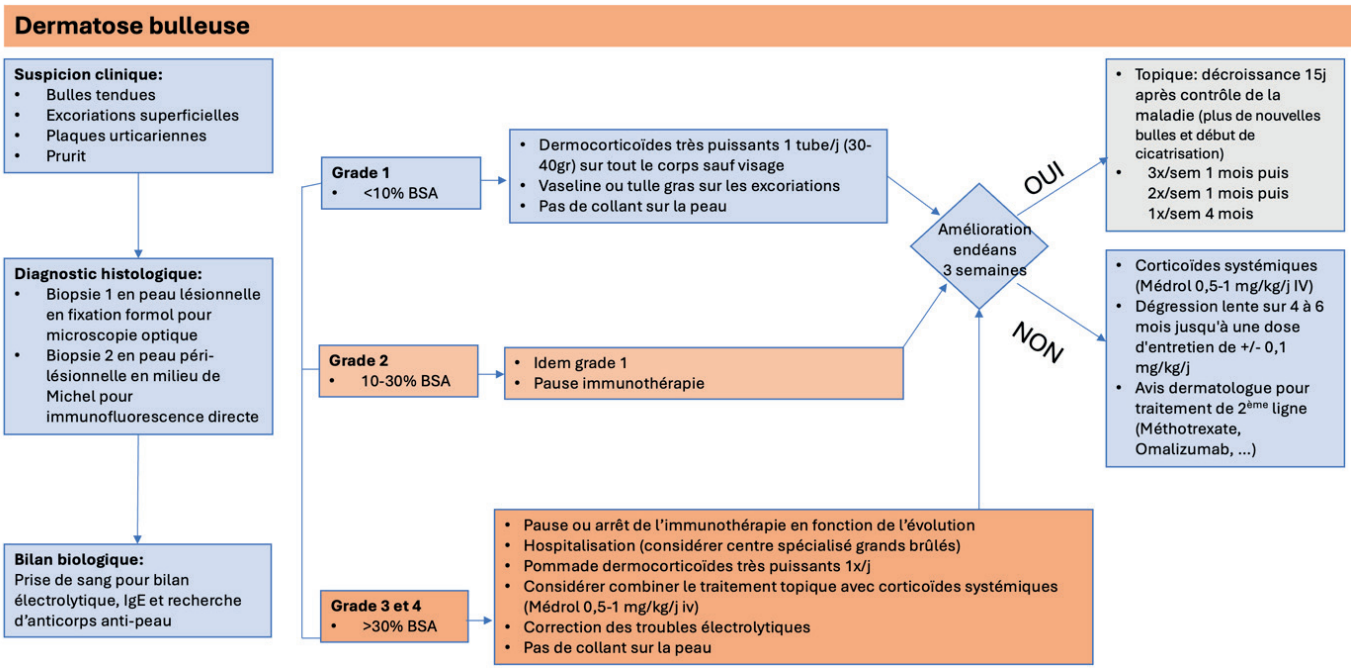
Figure 7

Réaction bulleuse chez un patient sous cemiplimab. Découverte d'une bulle lors d'une consultation (en haut) et évolution rapide après deux semaines avec des bulles, des excoriations post-bulleuses et des lésions urticariennes (en bas).



Figure 8

Dermatose bulleuse. Algorithme et recommandations.



BSA : *Body surface area.*

Psoriasis

On observe souvent sous traitement par ICI une aggravation d'un psoriasis préexistant ou, chez un patient prédisposé, son déclenchement (figure 9). Chez ces patients, l'utilisation de formulations topiques combinant des corticoïdes et du calcipotriol (p. ex. Dovobet®, Enstilum®) est plus efficace que les corticoïdes seuls. Une corticothérapie systémique est contre-indiquée dans le cas du psoriasis en raison du risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement (figure 10).

Comme la pemphigoïde et à la différence des autres irAEs, l'évolution du psoriasis est chronique. Si un traitement topique ne suffit pas, nous conseillons de référer le patient vers un dermatologue. La photothérapie ou des traitements systémiques peuvent être envisagés (comme l'acitrétine, le méthotrexate ou l'apremilast)[3]. La prescription des traitements biologiques est encore controversée en raison du contexte néoplasique même si quelques rapports paraissent indiquer que ceux ciblant les interleukines-23 et -17 pourraient être utilisés[14-16].

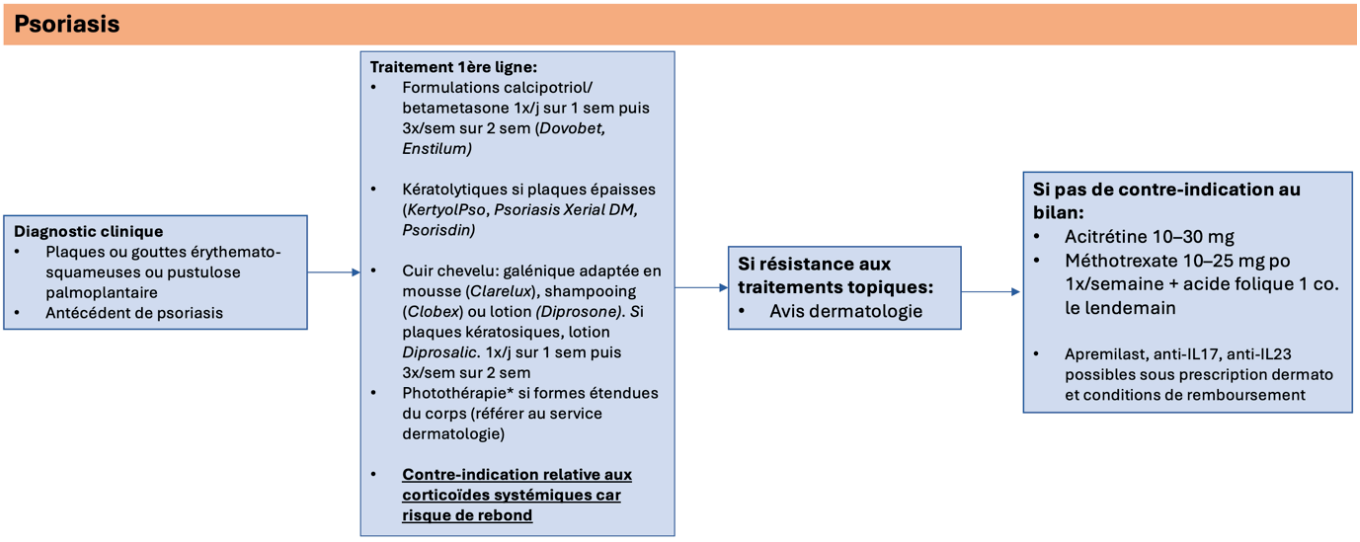
Figure 9

Poussée de psoriasis en plaques (en haut) et palmaire (en bas) sous nivolumab et atezolizumab respectivement.



FIGURE 10

Psoriasis. Algorithme et recommandations.



(*) La photothérapie est contre-indiquée en cas de cancer cutané mélanome ou épidermoïde

Prurit sans exanthème

Le prurit est peut-être la manifestation la plus fréquente, rapporté jusqu'à 47 % des patients sous anti-CLTA-4 et 30 % sous anti-PD-1[3]. Il a une apparition précoce (‹ 3 semaines) dans la plupart des cas, peut être localisé ou généralisé et tend à une évolution avec des périodes de rémission et de récidive.

Comme pour le reste de manifestations, d'autres causes de prurit doivent être recherchées. Un prurit peut être dû ou aggravé par une xérose cutanée. Des mesures d'hydratation de la peau sont toujours proposées aux patients (tableau). Nous rappelons aussi que la gale, dermatose infectieuse, est une des premières causes de prurit sans lésion et survient indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou du statut socioéconomique du patient.

Il est indiqué pour un prurit persistant et/ou récalcitrant, pour lequel d'autres causes ont été exclues, de réaliser une biopsie pour exclure une pemphigoïde pré-bulleuse (figure 11).

Nécrolyse épidermique toxique

La NET n'est pas un D-irAE mais une toxidermie qui ne dépend pas du mécanisme d'action du médicament en cause. Elle peut donc survenir avec différents médicaments, de classes différentes. Une revue récente a regroupé les caractéristiques d'une cinquantaine de cas de NET liées aux ICI[17]. L'apparition de la NET a été rapportée après une moyenne de 2 cycles (1-3) ou 23 jours (14-61). Cliniquement, une NET déjà instaurée est reconnaissable par un décollement cutané dit « en linge mouillé » (figure 1E) et un signe de Nikolsky positif (décollement de la peau après frottement au doigt). Cependant, dans cette série, 12 % des patients présentaient initialement un EMP. Cela souligne l'importance du suivi et de la réévaluation. Par ailleurs, 34 % des patients présentaient de la fièvre et 84 % une atteinte muqueuse (dont 78 % orale, 50 % oculaire et 30 % génitale). La mortalité atteignait 20 % et était significativement plus élevée chez les patients ayant une surface atteinte plus étendue. En cas de suspicion de NET, tous les médicaments potentiellement impliqués doivent être arrêtés immédiatement, jusqu'à l'identification du médicament responsable. La biopsie est diagnostique et conseillée. Nous conseillons de référer ces patients dans un centre spécialisé pour optimiser le traitement et les chances de survie (figure 12). La réintroduction de l'ICI est formellement contre-indiquée si celui-ci est identifié comme agent causal. La NET représente la seule réaction cutanée qui contre-indique la reprise de l'immunothérapie. Pour toutes les autres réactions cutanées, y compris la pemphigoïde bulleuse, une réintroduction reste possible, sous réserve d'une surveillance dermatologique étroite.

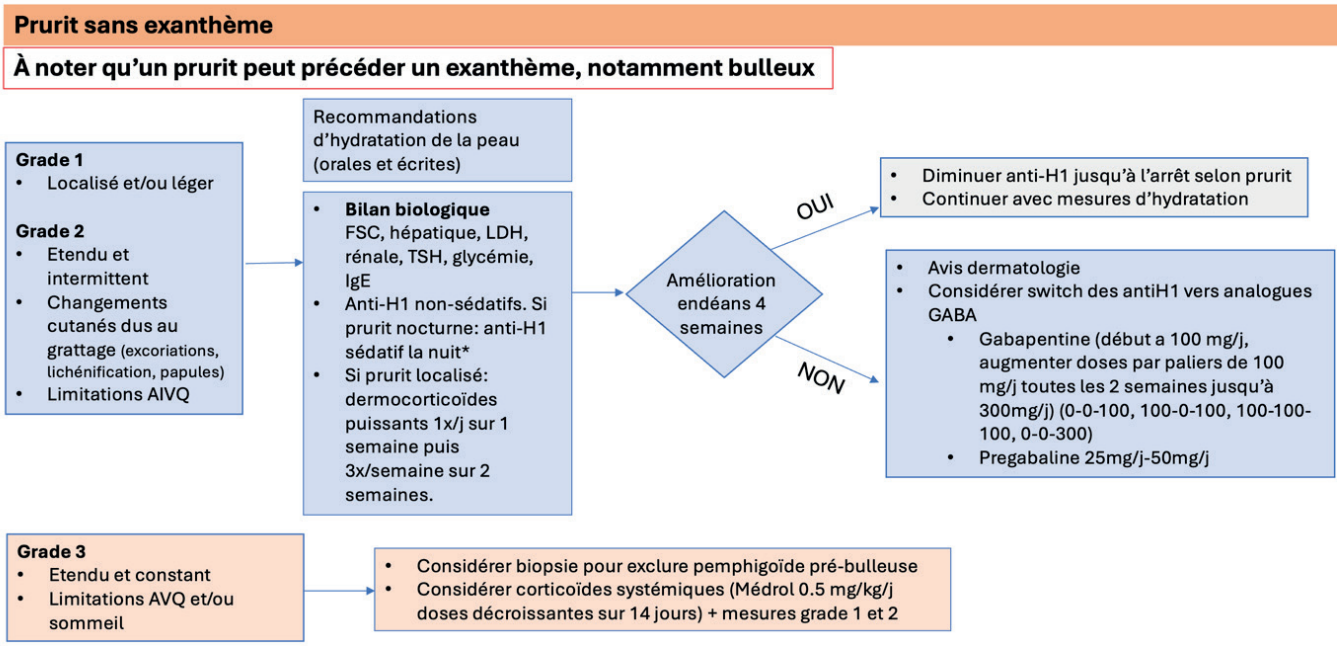
TABLEAU

Conseils d'hydratation cutanée.

Mesures d'hydratation cutanée
- Utiliser une crème émolliente (sans parfum) tous les jours, plusieurs fois par jour, et surtout après douche - Éviter les bains, privilégier les douches courtes et tièdes (36-37°C) - Utiliser des savons *syndet* ou huiles de douche pour nettoyer la peau (pas de gommage) - Ne pas utiliser d'éponge ni gant toilette pour frotter la peau - Ne pas prendre plus d'une douche par jour - Sécher la peau en tapotant après la douche

FIGURE 11

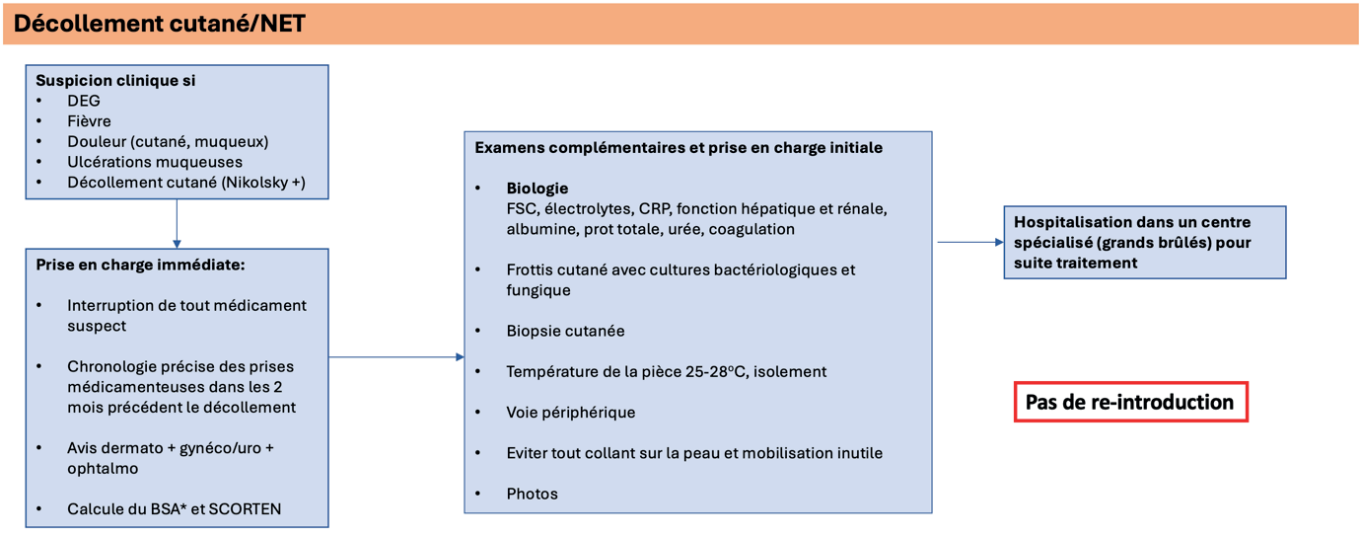
Prurit sans exanthème. Algorithme et recommandations.



AIVQ : activités instrumentales de la vie quotidienne ; AVQ : activités de la vie quotidienne ; FSC : formule sanguine complète.
(*) Max 4 comprimés d'antihistaminiques par jour.

FIGURE 12

Décollement cutané/NET. Algorithme et recommandations.



BSA : *Body surface area* ; DEG : Dégradation de l'état général ; FSC : formule sanguine complète.
(*) Le BSA tient en compte la peau 'détachable' et non uniquement la peau déjà détachée.

CONCLUSION

Les effets secondaires cutanés des ICIs, ou D-irAEs, sont fréquents (30 %-50 % des patients) mais restent le plus souvent modérés. Une biopsie diagnostique est rarement nécessaire ; elle sera envisagée en présence de bulles, de réactions atypiques, de lésions persistantes ou s'aggravant malgré l'application correcte d'un dermocorticoïde, d'un prurit persistant ou d'un décollement cutané. Il est toujours recommandé de conseiller aux patients des mesures d'hydratation cutanée. Une fiche d'information sur ces mesures peut leur être remise dès le début du traitement. Il est également conseillé de leur faire des rappels réguliers afin de renforcer leur application. Concernant le traitement des D-irAEs, des dermocorticoïdes de moyenne à forte puissance suffisent dans la majorité des cas. Selon notre expérience, une explication claire aux patients sur l'application correcte des corticoïdes topiques favorise l'adhésion thérapeutique et permet d'éviter l'escalade vers une corticothérapie systémique, qui pourrait compromettre l'efficacité du traitement oncologique. Comme souligné tout au long du texte, la réévaluation régulière des D-irAEs est essentielle. Finalement, la réintroduction du ICI est possible en cas de D-irAE mais est formellement contrindiquée en cas de toxidermie de type NET.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, Fabbrocini G, Freites-Martinez A, Sollena P, *et al.* European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(3):332-50. doi: 10.1111/jdv.17855.
2. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. Am J Clin Dermatol. 2018;19(3):345-61. doi:10.1007/s40257-017-0336-3
3. Thompson LL, Krasnow NA, Chang MS, Yoon J, Li EB, Polyakov NJ *et al.* Patterns of Cutaneous and Noncutaneous Immune-Related Adverse Events Among Patients With Advanced Cancer. JAMA Dermatol. 2021;157(5):577-82. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0326.
4. Chen ST, Semenov YR, Alloo A, Bach DQ, Betof Warner A, Bougrine A, *et al.* Defining D-irAEs: consensus-based disease definitions for the diagnosis of dermatologic adverse events from immune checkpoint inhibitor therapy. J Immunother Cancer. 2024;12(4). doi:10.1136/jitc-2023-007675
5. Fleshner L, Roster K, Xie LB, Lipner SR. Association of vitiligo with immune-checkpoint inhibitor therapy: A systematic review. JAAD. 2024;(18):119-21. doi:10.17632/pd4k6rfr8y.1
6. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H *et al.* Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. JAMA Dermatol. 2016;152(1):45-51. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2707.
7. Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR *et al.* Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. J Cutan Pathol. 2017;44(2):158-76. doi: 10.1111/cup.12858.
8. Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S, Huen A, Diab A, Omar P *et al.* Lichenoid Dermatologic Toxicity From Immune Checkpoint Blockade Therapy: A Detailed Examination of the Clinicopathologic Features. Am J Dermatopathol. 2017;39(2):121-9. doi: 10.1097/DAD.0000000000000688.
9. Freites-Martinez A, Kwong BY, Rieger KE, Coit DG, Colevas AD, Lacouture ME. Eruptive keratoacanthomas associated with pembrolizumab therapy. JAMA Dermatol. 2017;153(7):694-7. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0989
10. Merli M, Accorinti M, Romagnuolo M, Marzano A, Di Zenzo G, Moro F, *et al.* Autoimmune bullous dermatoses in cancer patients treated by immunotherapy: a literature review and Italian multicentric experience. Front Med (Lausanne). 2023;10:1208418. doi: 10.3389/fmed.2023.1208418.
11. Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. Int J Dermatol. 2018;57(6):664-9. doi:10.1111/ijd.13984
12. Damsky W, Kole L, Tomayko MM. Development of bullous pemphigoid during nivolumab therapy. JAAD Case Rep. 2016;2(6):442-4. doi:10.1016/j.jdcr.2016.05.009
13. Pinato DJ, Cortellini A. Antibiotic Therapy: The Cornerstone of Iatrogenic Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. J Clin Oncol. 2023;41(17):3089-91. doi: 10.1200/JCO.23.00049.
14. Mastorino L, Dapavo P, Avallone G, Merli M, Cariti C, Rubatto M *et al.* Biologic treatment for psoriasis in cancer patients: should they still be considered forbidden? J Dermatolog Treat. 2022;33(5):2495-502. doi: 10.1080/09546634.2021.1970706.
15. Odorici G, Lasagni C, Bigi L, Pellacani G, Conti A. A real-life experience of psoriatic patients with history of cancer treated with biological drugs. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(12):e453-5. doi: 10.1111/jdv.15775.
16. Bellinato F, Gisondi P, Maurelli M, Girolomoni G. IL-17A inhibitors in patients with chronic plaque psoriasis and history of malignancy: A case series with systematic literature review. Dermatol Ther. 2021;34(2):e14889. doi:10.1111/dth.14889
17. Zhou J, Wang CP, Li J, Zhang HL, He CX. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Front Immunol. 2024;15:eCollection. doi:10.3389/fimmu.2024.1414136

AUTEUR CORRESPONDANT :

C. ORTE CANO
H.U.B - Hôpital Erasme
Service de Dermatologie
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-mail : carmen.ortecano@hubruxelles.be

Toxicité pulmonaire des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Pulmonary toxicity of immune checkpoint inhibitors

CARRETTE A.[1], LE JEANNIC T.[1], GRIGORIU B.[2] et GOUDSMIT A.[1]

[1]Unité fonctionnelle d'Oncologie thoracique, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Service de Médecine interne, Unité de Diagnostic et d'Orientation - Urgences oncologiques, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les pneumopathies immuno-médiées (IR-ILD) liées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) sont rares mais potentiellement graves. Leur fréquence est estimée à 3-5 % dans les essais cliniques, et jusqu'à 19 % en pratique courante. Bien qu'elles soient peu fréquentes, elles représentent une cause majeure de mortalité parmi les toxicités immunitaires. Les facteurs de risque incluent un âge avancé, le tabagisme, une pathologie pulmonaire préexistante, ou un antécédent de radiothérapie thoracique. Le diagnostic repose sur l'exclusion d'autres causes (dont l'infection et la progression tumorale) et sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques et éventuellement anatomo-pathologiques.

Les manifestations sont variables, allant de la toux légère à l'insuffisance respiratoire aiguë. Le scanner thoracique montre des anomalies évocatrices, le plus souvent bilatérales, avec plusieurs présentations considérées comme typiques. Le lavage broncho-alvéolaire et les biopsies pulmonaires peuvent appuyer le diagnostic. La prise en charge repose sur l'arrêt de l'immunothérapie (temporaire pour les formes modérées, définitif en cas de grade sévère), l'élimination des diagnostics différentiels et, le plus souvent, l'instauration d'une corticothérapie

Le pronostic peut être bon, surtout pour les formes peu sévères. Un possible bénéfice en survie globale a été observé, suggérant que ces effets secondaires pourraient refléter une bonne réponse immunitaire antitumorale. Toutefois, la réintroduction des ICI après une pneumopathie reste risquée, avec un taux de récidive pouvant atteindre 47 %. Une surveillance rapprochée est indispensable, et des études prospectives sont nécessaires pour guider le rechallenge.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 21-26

Doi : 10.30637/2026.25-l03

Mots-clés : inhibiteur de point de contrôle immunitaire, irAE, toxicité, immunothérapie, pneumopathie inflammatoire

ABSTRACT

Immune-related interstitial lung diseases (IR-ILDs) due to immune checkpoint inhibitors (ICI) are rare but potentially serious toxicities. Their incidence is estimated at 3-5% in clinical trials, and up to 19% in real-world settings. Although uncommon, they represent a major cause of mortality among immune-related adverse events (irAEs). Risk factors include advanced age, smoking, pre-existing lung disease, or prior thoracic radiotherapy. Diagnosis is complex and based on exclusion of other causes (including infection and tumor progression), combined with clinical, radiological, biological, and, when available, pathological findings.

Symptoms range from mild cough to acute respiratory failure. Chest CT typically shows suggestive abnormalities, most often bilateral, with several recognized "typical" radiological patterns. Bronchoalveolar lavage and pulmonary biopsies may support the diagnosis. Management is based on discontinuation of immunotherapy (temporary for moderate, definitive in severe grades), exclusion of differential diagnoses, and, most often, initiation of corticosteroid therapy.

Prognosis is generally favorable in milder cases. Some retrospective studies suggest that the emergence of irAEs, including IR-ILD, may correlate with longer survival, possibly indicating an effective immune anti-tumor response. However, reintroducing ICI after an IR-ILD episode remains challenging due to a high recurrence rate, up to 47%. Patients must be closely monitored, and rechallenge should be considered individually, especially in severe initial presentations. More prospective data are needed to guide safe reintroduction strategies.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 21-26

Doi : 10.30637/2026.25-l03

Keywords : immune checkpoint inhibitor, irAE, toxicity, immunotherapy, pneumonitis

INTRODUCTION

Les toxicités pulmonaires liées aux inhibiteurs de point de contrôle (ICI) sont plus rares que d'autres toxicités d'organes, mais leur identification reste cruciale en raison de leur morbi-mortalité significative. Parmi celles-ci, la plus fréquente est la pneumopathie immuno-médiée, également appelée *checkpoint inhibitor-related pneumonitis (CIP) ou immune-related interstitial lung disease (IR-ILD)*. Plus rarement, des atteintes pleurales, vasculaires, des voies aériennes ainsi que des réactions granulomateuses de type *sarcoidosis-like reactions* ont été rapportées. Initialement, l'apparition des pneumopathies immuno-médiées était décrite comme survenant généralement entre 2 et 4 mois après l'introduction des ICI[1]. Cependant, avec l'allongement du suivi des patients, une plus grande hétérogénéité dans les délais de survenue des toxicités pulmonaires a été observée. La toxicité pulmonaire peut également apparaître plus précocement, comme toutes les irAEs, lors de l'administration d'une combinaison d'anti-PD-1 et anti-CTLA4[1]. En particulier, des formes dites chroniques de pneumopathies immuno-médiées ont été rapportées. Elles concernent des patients présentant des symptômes plus tardifs, avec une médiane d'apparition autour de 12 mois, et sont généralement de gravité moindre[2].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les atteintes pulmonaires, en particulier les pneumopathies interstitielles induites par l'immunothérapie, sont rapportées dans 0,5 à 10 % des cas selon les données issues des essais cliniques de phase III[1]. Cependant, leur incidence réelle semble plus élevée en pratique courante, atteignant 9 à 19 % en dehors des essais cliniques[3]. Bien que peu fréquentes, les pneumopathies immuno-médiées représentent l'une des principales causes de décès liées aux effets indésirables immunomédiés (irAEs), étant responsables d'environ 35 % de la mortalité associée aux irAEs chez les patients traités par inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1[1]. Les pneumopathies sont plus fréquemment observées avec l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-PD-1, suivis des anti-PD-L1, et plus rarement avec les anti-CTLA-4. Leur incidence est encore plus élevée en cas de combinaison d'un inhibiteur de PD-1 ou PD-L1 avec un anti-CTLA-4, avec un risque relatif de 3,5 par rapport à une monothérapie[1].

FACTEURS DE RISQUES

Plusieurs facteurs étudiés rétrospectivement sont suspectés de favoriser ces toxicités pulmonaires, bien qu'aucune corrélation n'ait encore été formellement établie. Parmi les facteurs les plus fréquemment évoqués figurent l'âge avancé, le tabagisme actif ou passé, la présence d'une pathologie pulmonaire préexistante (telle que la BPCO, la fibrose pulmonaire ou l'asthme), ainsi que des antécédents de chirurgie pulmonaire ou d'irradiation thoracique[4]. Plus récemment, les anomalies pulmonaires interstitielles découvertes fortuitement au scanner thoracique, caractérisées par des anomalies affectant plus de 5 % de toute zone pulmonaire, semblent également être associées à un risque de toxicité pulmonaire plus élevé. Ces conditions pourraient altérer la tolérance pulmonaire et favoriser l'apparition d'IR-ILD. L'origine tumorale semble également intervenir, avec un risque accru de toxicité pulmonaire chez les patients atteints de cancer bronchopulmonaire, en lien avec un terrain pulmonaire fragilisé, et chez ceux atteints de cancer rénal, du fait de l'utilisation fréquente de schémas reposant sur les anti-PD-1, seuls ou associés à un CTLA-4 ou à un inhibiteur de tyrosine kinase. L'association avec de la radiothérapie thoracique constitue un facteur de risque supplémentaire[4]. Toutefois, le diagnostic différentiel entre une pneumopathie immuno-médiée et une pneumopathie radique peut être complexe, ces deux entités étant des diagnostics d'exclusion. Il existe également des pneumopathies de type *recall pneumonitis*, qui peuvent survenir secondairement après une radiothérapie dans le territoire irradié lors de l'introduction de l'immunothérapie et complique encore davantage l'identification de la cause sous-jacente[5].

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des pneumopathies immuno-médiées est un diagnostic d'exclusion et demeure complexe. De nombreux organismes, dont l'*American Thoracic Society*, ont mis en évidence l'absence de critères diagnostiques discriminants spécifiques. Avant l'instauration de l'immunothérapie, une évaluation de la fonction respiratoire ainsi qu'un scanner thoracique doivent être réalisés chez les patients à haut risque.

Les éléments sémiologiques en faveur d'une pneumopathie immuno-médiée sont :

- **Clinique** : les symptômes cliniques des pneumopathies immuno-médiées étant peu spécifiques, tout clinicien doit rester vigilant face à l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires sous immunothérapie, ou à l'aggravation de symptômes respiratoires préexistants. Leur présentation est variable, allant de l'absence de symptômes à des manifestations telles que la toux et la dyspnée, qui sont les plus fréquemment rapportées[6]. La fièvre peut également être présente, bien que moins courante. Dans certains cas, une hypoxémie peut être observée. Une évolution vers une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation invasive est possible. Cette dernière est un facteur de mauvais pronostic et impose une prise en charge rapide et adaptée ;
- **Biologique** : à ce jour, aucun marqueur sanguin spécifique ou prédictif des pneumopathies immuno-médiées n'est connu. Toutefois, plusieurs études rétrospectives ont rapporté la présence d'une éosinophilie sanguine chez les patients développant des toxicités pulmonaires, à l'instar d'autres irAEs[6] ;

- **Radiologique** : le scanner thoracique à haute résolution (HRCT) est un examen clé dans le diagnostic. Les lésions scannographiques correspondent à de nouvelles anomalies pulmonaires apparaissant sous traitement, généralement bilatérales et diffuses. Ces anomalies incluent des opacités en verre dépoli, des condensations, un épaississement des septa interlobulaires, des lignes intralobulaires, des micronodules, des bronchectasies ou une distorsion architecturale. Les principaux patterns radiologiques observés sont la pneumopathie organisée cryptogénique, la pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP), la pneumopathie d'hypersensibilité et, plus rarement, des images évocatrices d'une hémorragie alvéolaire. Cependant, les anomalies radiologiques restent variées et peu spécifiques[1,4,7,8]. Il est essentiel de comparer ces anomalies avec un scanner thoracique de référence réalisé avant l'initiation du traitement. Cette analyse comparative est particulièrement importante lorsque les lésions apparaissent dans un champ préalablement irradié, qu'elles pourraient être attribuées à une progression tumorale, qu'il existe des anomalies pulmonaires préexistantes (*interstitial lung abnormalities*), une BPCO, un emphysème ou une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) antérieure ;
- **Fonction respiratoire** : les épreuves fonctionnelles respiratoires sont essentielles avant toute immunothérapie surtout chez les patients présentant des facteurs de risque. Une diminution de la DLCO et un trouble ventilatoire restrictif peuvent être retrouvés dans les IR-ILDs. Une étude prospective a montré qu'une baisse de 10 % de la capacité vitale forcée ou une réduction de 15 % de la diffusion pouvait orienter le diagnostic vers une toxicité pulmonaire. Si le scanner est négatif mais la CIP suspectée, les EFRs aident au diagnostic précoce[1,6] ;
- **Histologique** : le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et les biopsies pulmonaires sont des outils clés pour affiner le diagnostic, en permettant d'exclure d'autres pathologies telles qu'une progression tumorale ou une infection. Une hyperlymphocytose dans le LBA est un élément évocateur d'IR-ILD[6]. Peu de données existent sur les caractéristiques lymphocytaires dans le LBA. Cependant, une étude rétrospective récente montre une prédominance de lymphocytes $CD8^+$ par rapport aux $CD4^+$, avec un ratio inversé[9]. Les anomalies histologiques observées dans les biopsies pulmonaires sont hétérogènes, avec des aspects pouvant correspondre à une pneumopathie interstitielle non spécifique de type cellulaire, une pneumopathie organisée ou un dommage alvéolaire diffus. L'infiltrat lymphocytaire est prédominant, mais la présence de granulomes et d'éosinophiles a également été rapportée[1,7].

La réalisation de ces examens complémentaires doit être discutée au cas par cas avec le pneumologue, les techniques invasives de bronchoscopie comportant un risque non négligeable de complications et étant souvent irréalisables en cas de pneumopathie sévère.

PRISE EN CHARGE

La première démarche consiste à suspendre temporairement l'immunothérapie afin de réaliser un bilan étiologique approfondi. Les pneumopathies immuno-médiées étant des diagnostics d'exclusion, des investigations complémentaires sont nécessaires. Les principaux diagnostics différentiels à éliminer incluent les infections pulmonaires, la progression néoplasique (en particulier dans le cadre des cancers bronchiques), l'insuffisance cardiaque décompensée, l'embolie pulmonaire, ainsi que, chez les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie thoracique antérieure, la pneumopathie radique[8].

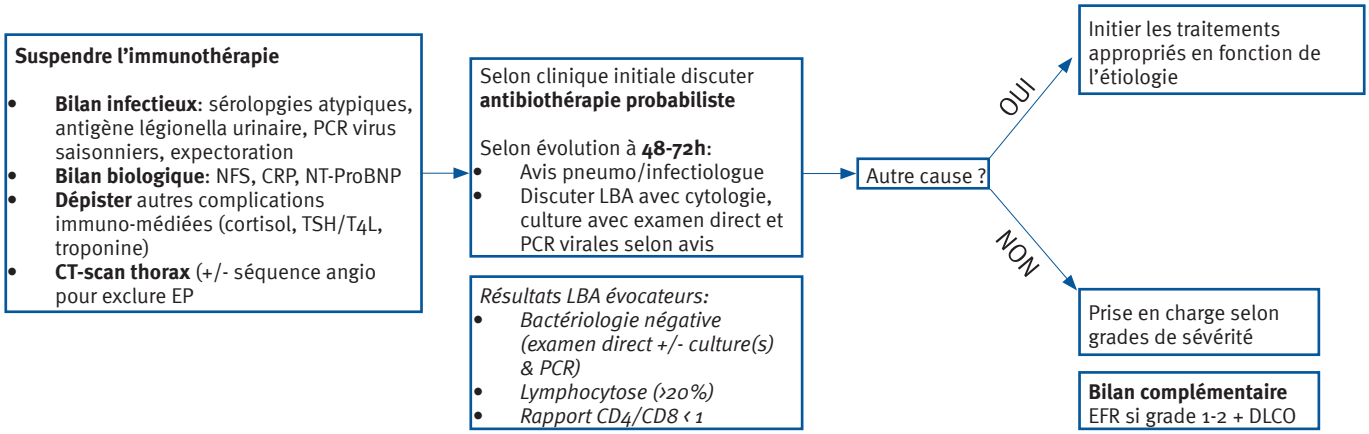
Actuellement, compte tenu de la difficulté à exclure en aigu le diagnostic infectieux, on propose une antibiothérapie probabiliste, de préférence après le lavage broncho-alvéolaire si le patient est capable de tolérer l'examen (à discuter avec le pneumologue). Le reste de la prise en charge et des traitements sont décrits dans les **figures 1 et 2**[1,4,8].

Chez les patients atteints de CIP de grade 3 à 4, l'absence d'amélioration sous corticothérapie après 48 à 72 h définit une réponse insuffisante ou une résistance aux stéroïdes. Dans la littérature, on rapporte qu'environ 18,5 % des patients présentant une CIP ont une résistance au traitement de première ligne, avec une forte variabilité selon les séries[10]. L'introduction d'un immunosuppresseur doit idéalement être discutée avec un expert. Les options rapportées sont les immunoglobulines intraveineuses, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide et les anti-TNF (infliximab). Ces recommandations proviennent surtout de cas cliniques et de petites séries rétrospectives ; leur diffusion en pratique reste limitée faute de preuves robustes. L'infliximab, anticorps anti-TNF alpha, est souvent recommandé en première ligne pour d'autres effets indésirables immuno-médiés, mais son bénéfice dans la CIP demeure discuté[11]. Les immunoglobulines intraveineuses sont de plus en plus proposées dans les formes sévères ou réfractaires, avec un profil de sécurité généralement favorable. D'autres agents (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, tacrolimus) ont également été utilisés en situation réfractaire ; le mycophénolate, dont l'action est retardée, est peu adapté aux formes aiguës, mais peut faciliter la décroissance des doses de glucocorticoïdes. L'échange plasmatique peut être envisagé dans les formes menaçant le pronostic vital, mais son utilisation n'est pas consensuelle[12].

Face à des résultats encore suboptimaux, des approches ciblant l'interleukine 6, l'interleukine 17, l'interleukine 1 ou la voie JAK sont à l'étude. Enfin, en cas d'évolution fibrosante, des antifibrosants tels que la pirfénidone et le nintédanib ont apporté un bénéfice dans des cas sélectionnés[12].

Figure 1

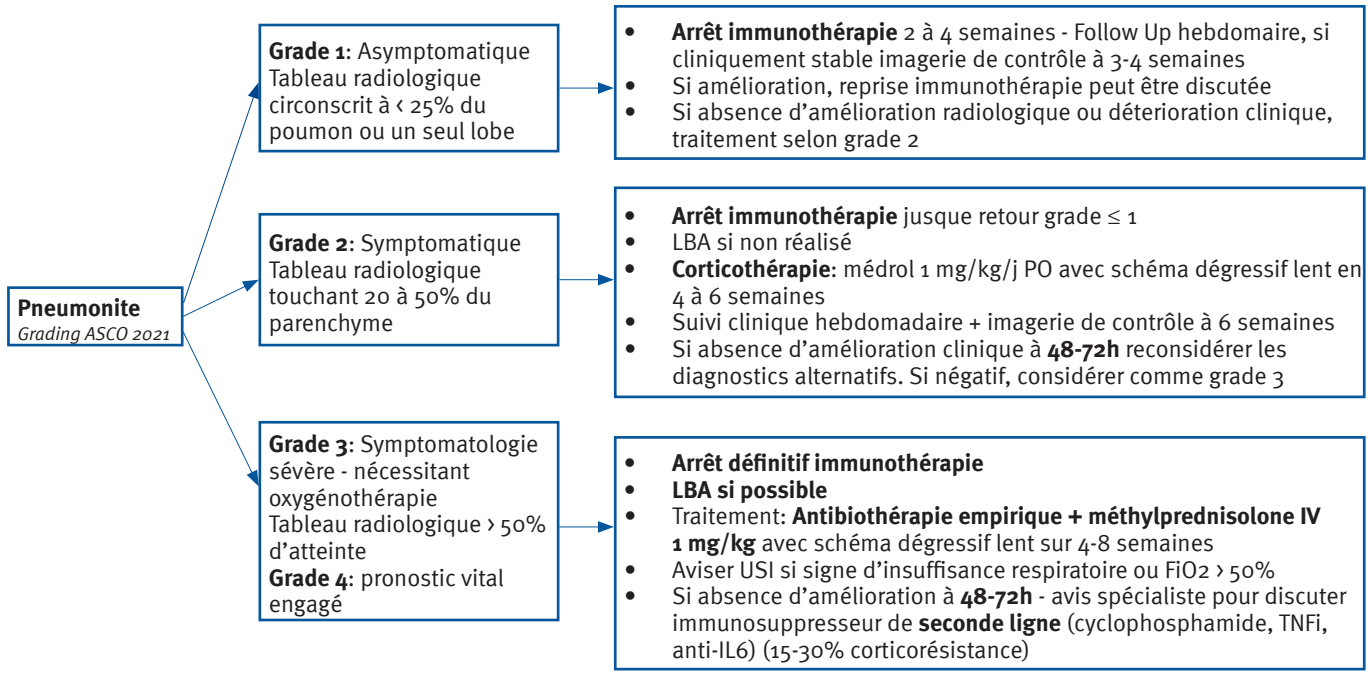
Algorithme de prise en charge diagnostique de la toxicité pulmonaire induite par les ICI.



NFS : numération formule sanguine ; CRP : *C-reactive protein* ; NT-ProBNP : *N-terminal Pro-Brain Natriuretic peptide* ; EP : embolie pulmonaire ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; PCR : *polymerase chain reaction*

Figure 2

Algorithme de prise en charge thérapeutique de la toxicité pulmonaire induite par les ICI.



PO : per os ; USI : unité de soins intensifs

PRONOSTIC

Des études rétrospectives menées chez des patients atteints de cancers solides suggèrent que l'apparition d'irAEs est corrélée à une survie prolongée, traduisant un système immunitaire activé et une meilleure réponse tumorale[13,14]). Cette corrélation est plus incertaine pour les pneumopathies immuno-médiées dont la toxicité est potentiellement létale, en particulier chez les patients présentant des comorbidités respiratoires. Dans notre institution, nous avons analysé de manière rétrospective une cohorte de patients présentant un carcinome bronchique non à petites cellules et ayant développé une IR-ILD. Une survie globale et une survie sans progression plus longues ont été observées (données non publiées). Ce bénéfice semble être principalement porté par les patients présentant des toxicités de faible grade.

RECHALLENGE

La réintroduction des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire après IR-ILD reste délicate en raison du risque de mortalité et du manque de données, en particulier pour les grades sévères. Pour les pneumopathies de grade 1-2, une résolution complète des symptômes est indispensable avant toute reprise. Après rechallenge, environ 30 % des patients présentent un nouvel événement indésirable immuno-médié (tous organes confondus)[15]. Le risque de récidive spécifique de la pneumopathie est variable et peut atteindre jusqu'à 47 % selon les séries. Un indice de performance ECOG › 2, une pneumopathie initiale ≥ grade 3 et des marqueurs inflammatoires élevés sont associés à un risque accru de récidive[6]. Les recommandations internationales préconisent de ne pas reprendre l'immunothérapie en cas de pneumopathie de grade 3 ou plus[16,17]. Toutefois, des cas isolés suggèrent qu'un rechallenge peut être envisageable dans des situations très sélectionnées, notamment avec l'utilisation concomitante d'un blocage de l'IL-6 (tocilizumab), approche qui reste expérimentale[18]. Une surveillance rapprochée est essentielle et des études prospectives sont nécessaires pour guider la pratique.

CONCLUSION

Les pneumopathies immuno-médiées (IR-ILD) sont des toxicités rares, mais sévères, des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI). Le diagnostic est complexe et principalement basé sur l'exclusion d'autres causes. La prise en charge dépend de la gravité et comprend l'arrêt temporaire ou définitif du traitement, l'adjonction d'une antibiothérapie probabiliste et/ou d'une corticothérapie à haute dose. Le rechallenge est possible, mais risqué, en raison d'un taux de récidive élevé.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Cadranel J, Canellas A, Matton L, Darrason M, Parrot A, Naccache JM *et al*. Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with nonsmall cell lung cancer. Eur Respir Rev. 2019;28(153):190058.
2. Naidoo J, Cottrell TR, Lipson EJ, Forde PM, Illei PB, Yarmus LB *et al*. Chronic immune checkpoint inhibitor pneumonitis. J Immunother Cancer. 2020;8(1):e000840.
3. Suresh K, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors. J Thorac Oncol. 2018;13(12):1930-9.
4. Kim S, Lim JU. Immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with advanced non-small cell lung cancer: systematic review of characteristics, incidence, risk factors, and management. J Thorac Dis. 2022;14(5):1684-95. doi:10.21037/jtd-22-93. PMID: 35693611; PMCID: PMC9186237.
5. Grassi F, Granata V, Fusco R, De Muzio F, Cutolo C, Gabelloni M *et al*. Radiation recall pneumonitis: the open challenge in differential diagnosis of pneumonia induced by oncological treatments. J Clin Med. 2023;12(4):1442. doi:10.3390/jcm12041442. PMID: 36835977; PMCID: PMC9964719.
6. Lin MX, Zang D, Liu CG, Han X, Chen J. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: research advances in prediction and management. Front Immunol. 2024;15:1266850. doi:10.3389/fimmu.2024.1266850. PMID: 38426102; PMCID: PMC10902117.
7. Delaunay M, Prévot G, Collot S, Guilleminault L, Didier A, Mazières J. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. Eur Respir Rev. 2019;28(154):190012.
8. Gomatou G, Tzilas V, Kotteas E, Syrigos K, Bouros D. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. Respiration. 2021;100(9):846-56. doi:10.1159/000509941. PMID: 33260191.
9. Chen R, Shi Y, Fang N, Shao C, Huang H, Pan R *et al*. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in patients with checkpoint inhibitor pneumonitis. Cancer Immunol Immunother. 2024;73(11):235. doi:10.1007/s00262-024-03834-y. PMID: 39271538.
10. Naidoo J, Murphy C, Atkins MB, Brahmer JR, Champiat S, Feltquate D, *et al*. SITC consensus definitions for steroid-unresponsive irAEs. J Immunother Cancer. 2023;11(3):e006398.
11. Ogusu S, Harutani Y, Tozuka T, Saito R, Koyama J, Sakamoto H *et al*. Second-line immunosuppressant administration for steroid-refractory immune-related adverse events in patients with lung cancer. Cancer Immunol Immunother. 2023;72(11):3765-72.
12. Xu Y, Chen R, Pan R, Gao X, Huang H, Wang M. Clinical management of checkpoint inhibitor pneumonitis. Cancer Treat Res Commun. 2025.
13. Riudavets M, Barba A, Maroto P, Sullivan IG, Anguera G, *et al*. Correlation between immune-related adverse events (irAEs) and efficacy in patients with solid tumors treated with immune-checkpoints inhibitors (ICIs). J Clin Oncol. 2018;36(15_suppl):3064.
14. Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, Raphael J, Blanchette P, *et al*. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2021;92:102134.
15. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, *et al*. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. JAMA Oncol. 2020;6(6):865-71. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0726
16. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, *et al*. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2021;39(36):4073-126. doi:10.1200/JCO.21.01440
17. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(12):1217-38. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.001
18. Nagpal C, Rastogi S, Shamim SA, Prakash S. Re-challenge of immune checkpoint inhibitor pembrolizumab with concurrent tocilizumab after prior grade 3 pneumonitis. Ecancermedicalscience. 2023;17:1644.

AUTEUR CORRESPONDANT :

A. CARRETTE
H.U.B - Institut Jules Bordet, ULB
Unité fonctionnelle d'Oncologie thoracique
Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles
E-mail : alice.carrette@hubruxelles.be

Diarrhée et entérocolite induite par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Diarrhea and enterocolitis induced by immune checkpoint inhibitors

COUVERT H.[1], ILZKOVITZ M.[2,3], WOLFF L.[2,3], MEERT A.-P.[2,3] et CREMER A.[1]

[1]Département de Gastroentérologie et d'Oncologie digestive, Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B), Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Service de Médecine interne, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

[3]Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) constituent une avancée majeure en oncologie, améliorant significativement la survie des patients atteints de divers cancers. Cependant, leur utilisation est souvent associée à des effets indésirables immuno-médiés tels que la diarrhée ou l'entérocolite immuno-médiée (EC-IM). L'EC-IM est caractérisée par des lésions inflammatoires de la muqueuse intestinale. Cette revue aborde de manière exhaustive l'épidémiologie, les facteurs de risque, les manifestations cliniques, la physiopathologie, les approches diagnostiques et les stratégies thérapeutiques recommandées pour la diarrhée et l'EC-IM. Une attention particulière est accordée sur l'importance d'une évaluation endoscopique précoce avec la réalisation de biopsies et sur une gestion thérapeutique individualisée impliquant une équipe multidisciplinaire. Enfin, le document discute également les critères de reprise éventuelle de l'immunothérapie après résolution complète des symptômes, considérant les risques et bénéfices pour les patients. Ce document vise à fournir aux cliniciens, en particulier aux gastro-entérologues et oncologues, des recommandations pratiques afin d'améliorer la prise en charge clinique de la diarrhée et de l'EC-IM.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 27-34

Doi : 10.30637/2026.25-l04

Mots-clés : inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, entérocolite immuno-médiée, endoscopie, immunosuppression, rechallenge

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) represent a major advance in oncology, significantly improving the survival of patients with various cancers. However, their use is often associated with immune-mediated adverse events such as diarrhea or immune-mediated enterocolitis (IM-EC). IM-EC is characterized by inflammatory lesions of the intestinal mucosa. This review comprehensively addresses the epidemiology, risk factors, clinical manifestations, pathophysiology, diagnostic approaches, and recommended therapeutic strategies for diarrhoea and IM-EC. Particular attention is paid to the importance of early endoscopic evaluation with biopsies and individualized therapeutic management involving a multidisciplinary team. Finally, the document also discusses the criteria for possible reintroduction of immunotherapy after complete resolution of symptoms, considering the risks and benefits for patients. This document aims to provide clinicians, particularly gastroenterologists and oncologists, with practical recommendations to improve the clinical management of diarrhea and EC-IM.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 27-34

Doi : 10.30637/2026.25-l04

Keywords : immune checkpoint inhibitors, immune-related enterocolitis, physiopathology, endoscopy, immunosuppression, rechallenge

INTRODUCTION

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des cancers grâce aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI). Initialement employés pour le traitement du mélanome avancé, ces anticorps monoclonaux, notamment dirigés contre l'antigène 4 associé aux lymphocyte T cytotoxiques (CTLA-4), la protéine 1 de la mort cellulaire programmée (PD-1) ou son ligand (PD-L1) sont désormais largement utilisés pour de multiples cancers[1]. Cette extension des indications thérapeutiques a entraîné une augmentation des rapports d'effets indésirables immuno-médiés (*immune-related adverse events*, irAEs), parmi lesquels la diarrhée et l'entérocolite immuno-induite (EC-IM), qui représentent des complications fréquentes et potentiellement graves[2]. Cette revue vise à fournir aux cliniciens une compréhension complète et pratique des irAEs sus-mentionnés, englobant leur épidémiologie, leur présentation clinique, leur diagnostic, leur gestion et leurs implications thérapeutiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les toxicités digestives de l'immunothérapie touchent environ 27 % des patients sous ICI, dont près de 50 % présentent une EC-IM[2]. L'EC-IM peut se développer de 4 semaines après la première dose d'ICI, jusqu'à 6 mois après la dernière dose[3,4]. La détermination de la sévérité de l'atteinte colique est capitale car les formes sévères nécessitent généralement la mise en place d'un traitement immunosuppresseur, l'arrêt temporaire ou définitif des ICI et parfois même une hospitalisation. Les diarrhées immuno-médiées sont des effets indésirables fréquents ; globalement, elles se retrouvent chez 28 % des patients sous ipilimumab, 10-15 % des patients sous inhibiteurs de PD-1 en monothérapie, 8 % des patients sous anti-PD-L1 et jusqu'à 40 % des patients sous thérapie combinée. En suivant l'ordre susmentionné, les formes sévères se présentent dans 5,9 %, 1 %, 0,02 % et 9,2 % des patients. De manière similaire, l'entérocolite immuno-induite (EC-IM) est un effet indésirable fréquent, représentant environ 15 % de l'ensemble des irAEs. L'incidence varie selon la classe d'ICI et le schéma thérapeutique. Globalement, elles se retrouvent chez 11 % des patients sous ipilimumab, 1,4 % des patients sous inhibiteurs de PD-1 en monothérapie, 0,3 % des patients sous anti-PD-L1 et jusqu'à 14 % des patients sous thérapie combinée. En suivant l'ordre susmentionné, les formes sévères se présentent dans 4,9 %, 0,9 %, 0,04 % et 9,4 % des patients[2].

PRÉSENTATION CLINIQUE

La diarrhée immuno-médiée se manifeste généralement par des selles molles ou liquides accompagnées d'une augmentation de leur fréquence par rapport aux habitudes du patient. La diarrhée est la manifestation la plus courante de l'EC-IM. Elle est souvent accompagnée de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements, de fièvre et parfois d'hémorragies digestives. La sévérité des symptômes est classifiée selon les critères standardisés provenant de la classification *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)[1,4] (tableau 1).

Tableau 1

Grade des diarrhées et EC-IM selon CTCAE.

GRADES	Diarrhées	Entérocolite
Grade 1	Augmentation de moins de 4 selles par jour par rapport à la fréquence de bases.	Asymptomatique, découverte radiologique.
Grade 2	Augmentation de 4 à 6 selles par jour par rapport à la fréquence de bases.	Douleurs abdominales, présence de mucus ou de sang dans les selles.
Grade 3	Augmentation de plus de 7 selles par jour par rapport à la fréquence de bases, incontinence.	Douleurs abdominales sévères, apparition de signes péritonéaux.
Grade 4	Conséquences potentiellement mortelles telles qu'un collapsus hémodynamique.	Conséquences potentiellement mortelles telles que perforation, ischémie, nécrose, hémorragie, mégacolon toxique.
Grade 5	Décès.	Décès.

FACTEURS DE RISQUE

Parmi les facteurs prédisposants figurent l'âge avancé, le sexe féminin, certains polymorphismes génétiques (notamment du gène CTLA-4), l'obésité, la consommation d'alcool ainsi que la présence préalable de maladies inflammatoires du colon et de l'intestin (MICI). Le risque de développer une EC-IM est particulièrement accru chez les patients traités par anti-CTLA4 ou lors d'une atteinte colique étendue d'une MICI préexistante[3,4].

PHYSIOPATHOLOGIE

L'EC-IM se développe à la suite d'interactions complexes impliquant les voies de contrôle immunitaire, l'infiltration tissulaires des cellules immunitaires, la production de cytokines pro-inflammatoires et le microbiote intestinal[4-6]. L'EC-IM est marquée par un afflux de lymphocytes et de granulocytes dans la muqueuse colique. Le blocage de PD-1/PD-L1 conduit à une infiltration accrue des lymphocytes T de cluster de différenciation (CD) 8+, tandis que le blocage de CTLA-4 déclenche principalement l'infiltration des lymphocytes T CD4+ activés, en particulier les lymphocytes T auxiliaires 1 (Th1). Ces cellules activées présentent des marqueurs prolifératifs et cytotoxiques et produisent de l'interféron-gamma (IFN-γ), intensifiant l'expansion des lymphocytes Th1[5,6].

En raison du blocage de PD-1, l'accumulation de lymphocytes T régulateurs dans le tissu colique enflammé peut perturber l'environnement immunologique, intensifiant l'inflammation et reflétant un paysage immun complexe.

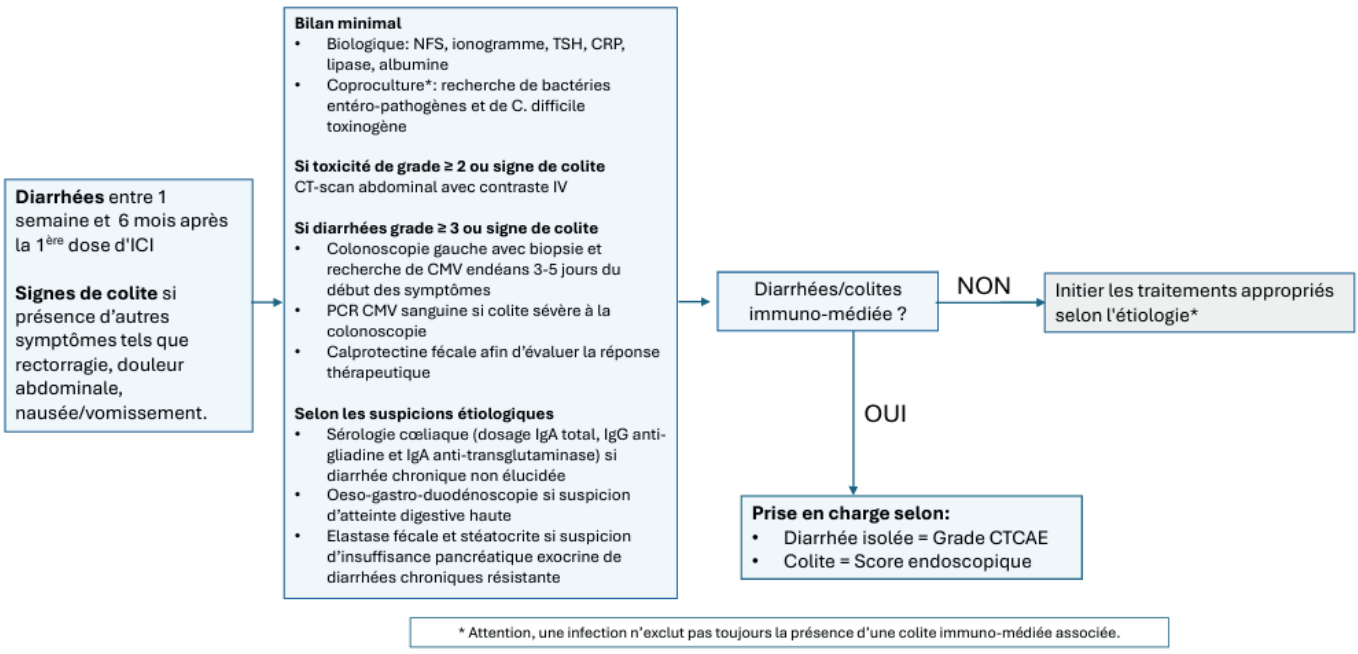
La production élevée d'interleukine (IL)-17a par les lymphocytes T aggrave aussi l'inflammation au travers du recrutement de cellules myéloïdes et de la stimulation de l'activité épithéliale[5-7]. Le microbiote intestinal module également la gravité et l'évolution clinique de l'EC-IM. En effet, le microbiote intestinal influence significativement la réponse immunitaire, avec des populations bactériennes tels que les Firmicutes et les *Proteobacteria* qui semblent favoriser l'apparition de l'EC-IM, tandis que les *Bacteroidetes* et *Lactobacillus* semblent conférer des effets protecteurs. La prise d'antibiotiques ou d'inhibiteurs de la pompe à proton pourraient aussi induire une dérégulation du microbiote intestinal, mais les données disponibles concernant leur impact sur l'EC-IM restent préliminaires[5].

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'EC-IM repose sur une approche rigoureuse et systématique excluant d'autres causes de diarrhée et d'inflammation colique telles que les causes infectieuses (bactériennes, virales ou parasitaires), ischémiques, métaboliques, médicamenteuses ou inflammatoires chroniques[1,3]. L'algorithme diagnostique d'une colite ou diarrhée immuno-médiée est détaillé en figure 1.

FIGURE 1

Approche diagnostique d'une colite ou diarrhée médiée par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.



Les investigations initiales comprennent un bilan sanguin complet avec numération des globules blancs, protéine C-réactive (CRP), un ionogramme comprenant une calcémie et une albuminémie et tests thyroïdiens[1,4]. Une recherche d'immunoglobulines (Ig) A anti-transglutaminase tissulaire, IgG anti-gliadine et un dosage des IgA totales peut être utile pour exclure une maladie cœliaque induite par l'immunothérapie[5,8]. L'analyse microbiologique des selles doit permettre d'exclure la présence de *Clostridium difficile* toxinogène et d'autres organismes entéro-pathogènes[4,5]. Dans des situations bien définies, en particulier pour les individus qui voyagent fréquemment dans des régions à haut risque, un prélèvement de selles à la recherche de parasites peut aussi être proposé[1,4,5]. Le dosage de la calprotectine fécale (FC), peut apporter des indications sur le niveau d'inflammation intestinale[9], bien que sa valeur soit limitée pour la prise de décision thérapeutique directe, en particulier concernant l'indication d'évaluation endoscopique[4]. La recherche du stéatocrite fécal peut être proposée lors de diarrhées chroniques ou lorsqu'une insuffisance pancréatique est suspectée, mais celle-ci n'est pas recommandée dans le bilan initial[1,4]. Une œso-gastro-duodénoscopie doit être réalisée si une atteinte digestive haute est suspectée[1,4,5].

Bien que non essentielle pour le diagnostic de l'EC-IM, une imagerie abdominale (scanner ou IRM) est recommandée afin d'identifier précocement les complications telles que la formation d'abcès, le mégacôlon toxique ou la perforation intestinale[1,4,5,10].

Une évaluation endoscopique précoce avec biopsies est une étape diagnostique cruciale. Elle est recommandée dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes chez les patients présentant une diarrhée de grade ≥ 2 ou des signes cliniques de colite[1,4,5]. Cette évaluation permet d'évaluer la sévérité des lésions et d'exclure d'autres diagnostics alternatifs tels que la colite à cytomégalovirus (CMV), en particulier lors d'atteinte sévère au diagnostic, ou la colite microscopique immuno-induite[1,4,5,11]. Par ailleurs, il ne faut pas oublier qu'un diagnostic de colite infectieuse n'exclut pas une EC-IM sous-jacente[1,4-6].

Les lésions sont typiquement localisées au côlon distal mais peuvent s'étendre jusqu'à l'iléon terminal. Environ deux tiers des patients présentent une atteinte colique étendue, y compris des lésions au-delà de l'angle splénique, 16 % présentent une atteinte jusqu'à l'iléon, 14 % présentent une atteinte iléo-colique et 2 % présentent une atteinte iléale seule (12-13). Etant donné l'implication fréquente du côlon gauche, une recto-sigmoïdoscopie est conseillée pour diagnostiquer l'EC-IM si une iléo-colonoscopie complète ne peut être réalisée rapidement, en particulier dans les cas graves[12,13]. Divers systèmes de classification, y compris le score endoscopique de Mayo (MES) ou l'indice de gravité endoscopique de la colite ulcéreuse (UCEIS), sont disponibles pour évaluer objectivement la sévérité de la maladie[4]. L'évaluation endoscopique permet d'identifier de l'érythème, des exsudats, des anomalies vasculaires, de l'œdème, une fragilité de la muqueuse, des érosions ou des ulcérations. Une documentation photographique précise et un rapport détaillé sont essentiels. Les recherches indiquent que les ulcères profonds (› 5 mm) ou larges (› 1 cm) et l'atteinte colique étendue sont des prédicteurs de la résistance aux corticostéroïdes, nécessitant une considération précoce des thérapies biologiques[1,3,4,11].

L'analyse histologique distingue principalement trois types de lésions[4,5,9,11]. La colite aiguë, surtout retrouvée chez les patients traités par anti-CTLA4, est caractérisée par un infiltrat neutrophilique, une apoptose marquée et une atrophie des cryptes. La colite chronique est caractérisée par un infiltrat lymphocytaire dense, une métaplasie des cellules de Paneth et une inflammation focale. La colite lymphocytaire est caractérisée par une infiltration accrue de lymphocytes T intraépithéliaux au marquage CD3+ en immunohistochimie.

Les patients traités par anti-PD-(L)1 et par anti-CTLA4 présentent des caractères histologiques relativement similaires quel que soit le schéma utilisé, bien que la colite aiguë et les atteintes coliques étendues soient plus fréquemment observées chez les patients traités par anti-CTLA-4[4,14]. Les différences histologiques se retrouvent plutôt autour du type d'infiltrat lymphocytaire prédominant. L'EC-IM associée aux anti-PD-1 montre une prédominance de lymphocytes T CD8+, tandis que l'EC-IM associée aux anti-CTLA-4 présente principalement des lymphocytes T CD4+. Néanmoins, Sasson *et al.* indiquent le rôle significatif des lymphocytes T mémoire CD8+ dans les deux[15]. L'inflammation chronique est une caractéristique classique des MICI. La plasmocytose basale et la distorsion significative des cryptes, courantes dans les MICI, peuvent être observées chez seulement 40 % des patients atteints d'EC-IM[14,15]. En raison de l'absence de marqueurs histologiques pathognomoniques pour l'EC-IM et du chevauchement significatif avec les MICI, un indice élevé de suspicion clinique basé sur l'histoire du patient et le contexte de traitement par ICI est crucial pour obtenir un diagnostic précis.

PRISE EN CHARGE

Les algorithmes de prise en charge des entérocolites et diarrhées immuno-médiées sont détaillés dans les figures 2, 3 et 4.

La prise en charge thérapeutique de l'EC-IM est guidée principalement par la sévérité des symptômes évaluée selon les critères CTCAE, ainsi que par les résultats de l'évaluation endoscopique utilisant des scores spécifiques tels que le MES ou l'UCEIS, permettant ainsi une évaluation standardisée de la gravité des lésions[1,3,4] :

- **Grade 1 (légère)** : L'approche thérapeutique repose essentiellement sur des mesures hygiéno-diététiques telles qu'une hydratation adéquate, un régime pauvre en fibres et l'utilisation d'agents anti-diarrhéiques. Une interruption temporaire de l'ICI peut être envisagée avec l'oncologue traitant[1,4] ;

- **Grade 2 (modérée)** : Le traitement initial comprend généralement l'utilisation de corticostéroïdes à action locale comme le budésonide ou la dipropionate de béclométhasone, grâce à leur profil de sécurité favorable[17-19]. Toutefois, les corticostéroïdes systémiques par voie orale tels que la prednisolone ou la méthylprednisolone restent souvent nécessaires. L'évaluation clinique doit être effectuée dans les 72 h[4,16]. En cas d'absence d'amélioration clinique suffisante, il est recommandé de procéder rapidement à une escalade thérapeutique vers les corticostéroïdes par voie intraveineuse ou une thérapie biologique, notamment chez les patients présentant des lésions endoscopiques significatives ou des complications systémiques[1-4,16] ;
- **Grade 3-4 (sévère)** : Une initiation précoce et rapide des corticostéroïdes intraveineux est impérative. En parallèle, les thérapies biologiques, notamment l'infliximab (IFX, anti-TNF) ou le vedolizumab (VDZ, anti-intégrine), doivent être administrées rapidement[4,16,19]. L'IFX est privilégié en première intention pour les cas graves ou les lésions endoscopiques sévères (ulcères profonds > 5 mm ou larges > 1 cm, atteinte colique étendue) avec une posologie de 5 mg/kg administrée selon le schéma classique à 0, 2 et 6 semaines[20,21]. Le VDZ, à la dose de 300 mg administrée aux semaines 0, 2 et 6, est recommandé pour les patients présentant des lésions modérées ou lorsque la préservation de l'efficacité antitumorale des ICI est prioritaire, grâce à sa sélectivité intestinale accrue[4,20,21]. Une réponse clinique est habituellement observée dans les 1 à 2 semaines suivant le début du traitement, contrairement à ce qui est observé chez les patients atteints de MICI[4,20-23].

  La réponse clinique aux corticostéroïdes doit être réévaluée quotidiennement pendant les trois premiers jours, puis au moins deux fois par semaine jusqu'à stabilisation clinique. En cas de réponse adéquate (définie comme une amélioration clinique de la toxicité à un grade ≤ 1 selon les critères CTCAE)[4,16], une réduction progressive des corticostéroïdes systémiques sur 4 à 6 semaines est recommandée, en sachant qu'environ la moitié des patients y répondent[1,2,4]. En absence de réponse aux corticostéroïdes dans les 72 h ou en cas d'aggravation, l'escalade rapide vers une thérapie biologique est essentielle pour limiter les complications sévères telles que la perforation intestinale ou le mégacôlon toxique[3,5,20].

  L'introduction précoce des thérapies biologiques est associée à une résolution plus rapide des symptômes, à une réduction du taux d'hospitalisation et à une diminution de la cortico-dépendance[5,19-21], c'est pourquoi il n'est pas recommandé de retarder le traitement en attendant l'évaluation endoscopique. Des données limitées et basées sur des petites populations existent concernant l'utilisation de thérapies alternatives telles que la transplantation fécale, les inhibiteurs de la calcineurine (CNI), le mycophénolate mofétil, les inhibiteurs de Janus Kinase (JAKi), les anti IL-6 et les anti-IL-12/IL-23[4,20]. Cependant, les cliniciens doivent rester conscients de la susceptibilité accrue aux infections et de l'interférence possible avec l'immunité antitumorale[2,4,20]. Toutes lignes thérapeutiques confondues, on observe une rémission complète de la toxicité dans près de 86 % des cas[20]. En cas de non-réponse aux thérapies biologiques, il est essentiel de répéter les investigations et d'exclure une colite infectieuse sous-jacente (en particulier pour le CMV)[1,3,4].

RECHALLENGE ET PRONOSTIC

Après résolution complète des symptômes et des lésions endoscopiques, la reprise prudente de l'immunothérapie (rechallenge) peut être envisagée, particulièrement dans les cas où la toxicité initiale était modérée (≤ grade 2)[4,5]. Il existe néanmoins un risque significatif de récidive, estimé à environ 35 %. Les facteurs cliniques et endoscopiques à prendre en compte dans la décision de rechallenge incluent l'étendue et la gravité initiale des lésions endoscopiques, la rapidité de réponse au traitement initial, l'intensité et la durée de l'immunosuppression nécessaire pour contrôler l'épisode initial, ainsi que l'état général du patient et le statut évolutif de sa maladie tumorale[4,5,21]. Cette récidive est habituellement d'une sévérité similaire ou moindre et peut généralement être gérée avec les mêmes approches diagnostiques et thérapeutiques[16]. La décision de reprise doit être prise au cas par cas, en concertation multidisciplinaire (oncologues, gastroentérologues, internistes), en tenant compte d'une évaluation bénéfice-risque approfondie, et après discussion détaillée avec le patient[2,16].

Malgré les stratégies thérapeutiques actuelles, l'EC-IM reste associée à un risque non négligeable de morbidité sévère, incluant un taux de mortalité pouvant atteindre 10 % dans les formes les plus graves[2]. Les facteurs prédictifs majeurs de mortalité et de complications sévères incluent l'absence de réponse initiale aux corticostéroïdes, la présence d'ulcères profonds ou étendus lors de l'évaluation endoscopique ainsi que l'apparition rapide de complications telles que la perforation intestinale, le mégacôlon toxique ou une infection sévère secondaire[2,4,16].

Figure 2

Approche thérapeutique d'une diarrhée médiée par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

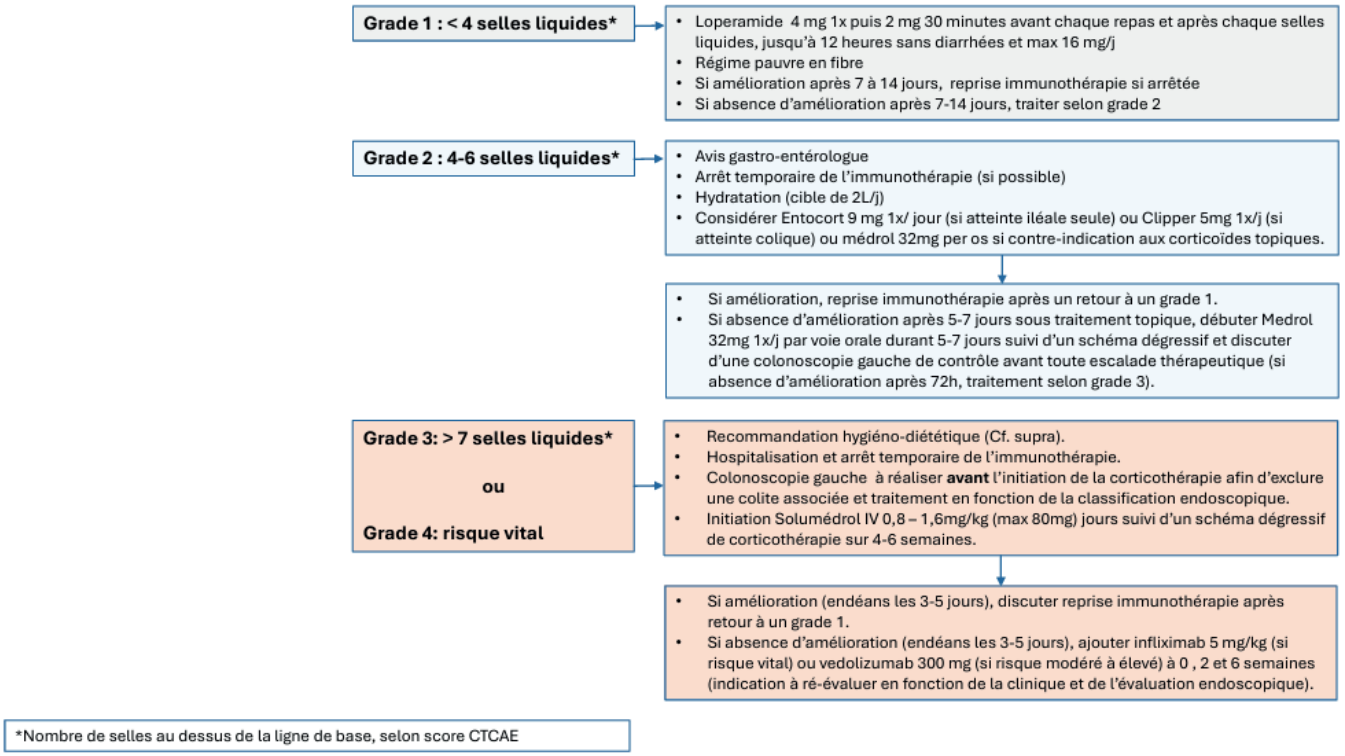


Figure 3

Approche thérapeutique d'une colite médiée par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

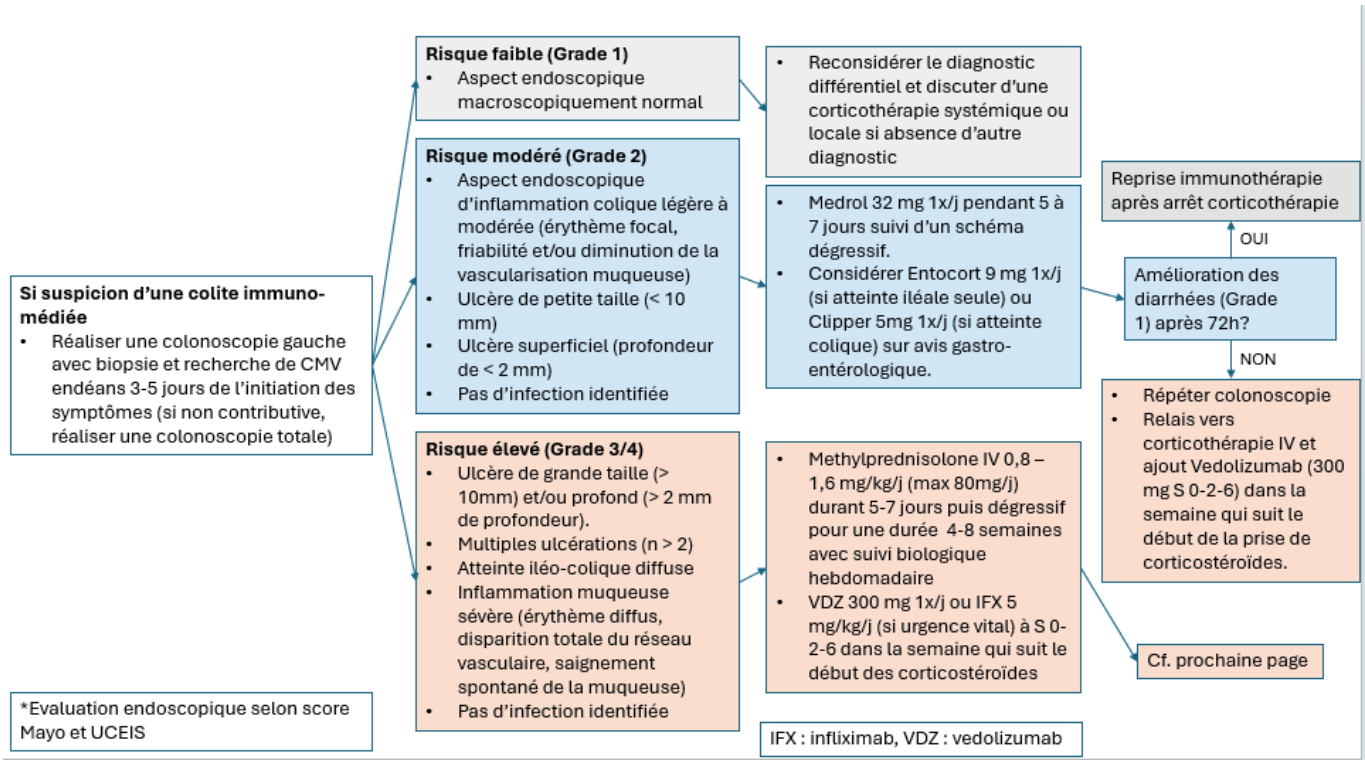
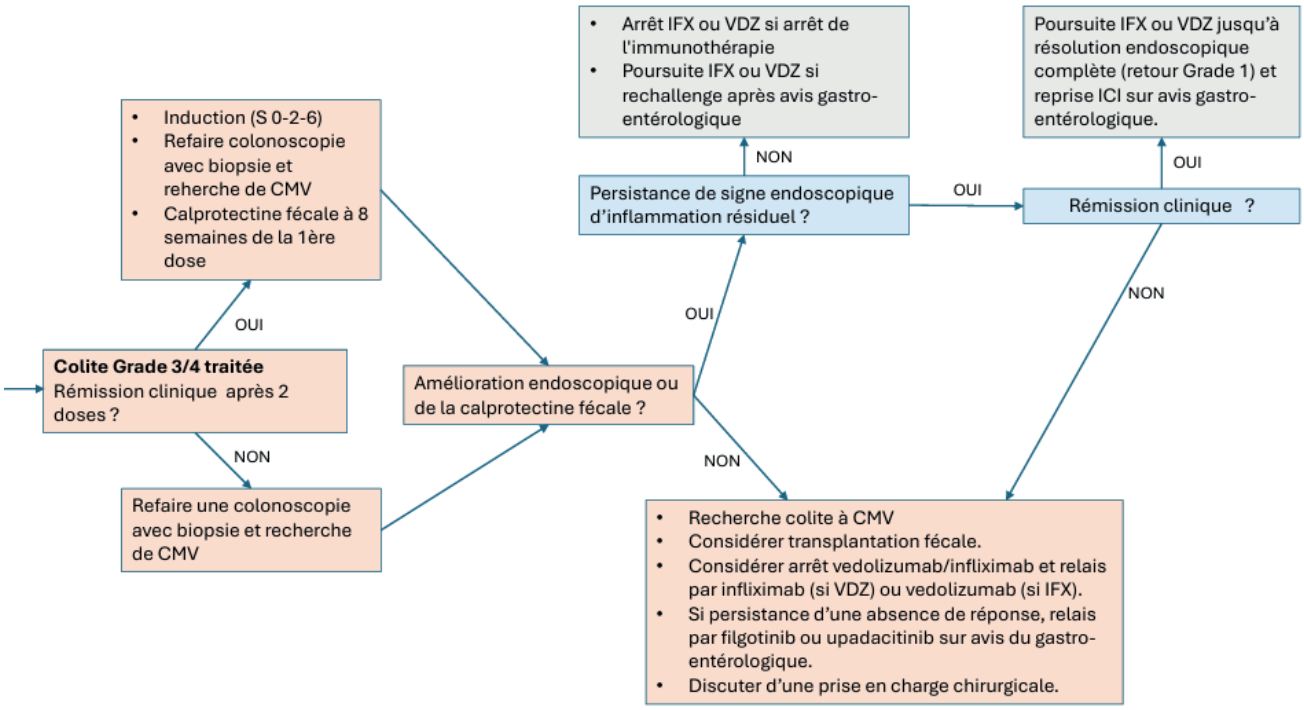


FIGURE 4

Approche thérapeutique d'une colite médiée par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.



CONCLUSION

Face à la fréquence croissante des cas d'entérocolites et de diarrhées immuno-médiées associée à l'utilisation étendue des ICI en oncologie, une reconnaissance rapide, une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes et une prise en charge thérapeutique personnalisée et multidisciplinaire sont essentielles pour améliorer le pronostic des patients, permettant ainsi de réduire les complications associées aux effets indésirables immuno-médiés. Les recherches futures devraient permettre d'affiner davantage les critères diagnostiques et les stratégies thérapeutiques, optimisant ainsi l'équilibre entre efficacité thérapeutique et sécurité pour les patients recevant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Enterocolitis and Hepatitis: Expert Review. Gastroenterology. 2021;160(4):1384-93.
2. Gougis P, Jochum F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Vignes B *et al*. Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade-a worldwide perspective. EClinicalMedicine. 2024;70:102536.
3. Nielsen DL, Juhl CB, Chen IM, Kellermann L, Nielsen OH. Immune checkpoint inhibitor induced diarrhea and colitis: incidence and management. A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2022;109:102440.
4. Collins M, Soularue E, Marthey L, Carbonnel F. Management of Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enterocolitis: A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(6):1393-1403.e1.
5. Desmedt V, Jauregui-Amezaga A, Fierens L, Aspeslagh S, Dekervel J, Wauters E *et al* ; for BIRD (Belgian IBD Research and Development); Belgian Society of Medical Oncology (BSMO); Belgian group of Digestive Oncology (BGDO); BeRS (Belgian Respiratory Society); participants of the collaborator group in the modified Delphi consensus for the Position Statement on the management of the immune checkpoint inhibitor induced enterocolitis. Position statement on the management of the immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis via multidisciplinary modified Delphi consensus. Eur J Cancer. 2023;187:36-57.
6. Giesler S, Riemer R, Lowinus T, Zeiser R. Immune-mediated colitis after immune checkpoint inhibitor therapy. Trends Mol Med. 2025;31(3):265-80.
7. Pauken KE, Dougan M, Rose NR, Lichtman AH, Sharpe AH. Adverse Events Following Cancer Immunotherapy: Obstacles and Opportunities. Trends Immunol. 2019;40(6):511-23.
8. Luoma AM, Suo S, Williams HL, Sharova T, Sullivan K, Manos M *et al*. Molecular Pathways of Colon Inflammation Induced by Cancer Immunotherapy. Cell. 2020 Aug 6;182(3):655-671.e22.
9. Su Q, Zhang XC, Zhang CG, Hou YL, Yao YX, Cao BW. Risk of Immune-Related Pancreatitis in Patients with Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: Systematic Assessment with Meta-Analysis. J Immunol Res. 2018;2018:1027323.
10. Zou F, Wang X, Glitza Oliva IC, McQuade JL, Wang J, Zhang HC *et al*. Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis. J Immunother Cancer. 2021;9(1):e002058.
11. Durbin SM, Mooradian MJ, Fintelmann FJ, Zubiri L, Chute DF, Kambadakone A *et al*. Diagnostic utility of CT for suspected immune checkpoint inhibitor enterocolitis. J Immunother Cancer. 2020;8(2):e001329.
12. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, Qiao W, Raju GS, Wang Y. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. J Immunother Cancer. 2018;6(1):95.
13. De Silva S, Trieu H, Rajan A, Liang Y, Lin JL, Kidambi TD. Flexible sigmoidoscopy may be sufficient for initial evaluation of suspected immunotherapy-mediated colitis: A cross-sectional study. J Gastroenterol Hepatol. 2022;37(2):284-90.
14. Herlihy JD, Beasley S, Simmelink A, Maddukuri V, Amin A, Kamionek M *et al*. Flexible Sigmoidoscopy Rather than Colonoscopy Is Adequate for the Diagnosis of Ipilimumab-Associated Colitis. South Med J. 2019;112(3):154-8.
15. Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L *et al*. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Gut. 2018;67(11):2056-67.
16. Sasson SC, Slevin SM, Cheung VTF, Nassiri I, Olsson-Brown A, Fryer E *et al*. Interferon-gamma- producing CD8(+) tissue resident memory T cells are a targetable hallmark of immune checkpoint inhibitor-enterocolitis. Gastroenterology. 2021;161(4):1229–44.e9.
17. Verheijden RJ, van Eijs MJM, May AM, van Wijk F, Suijkerbuijk KPM. Immunosuppression for immune-related adverse events during checkpoint inhibition: an intricate balance. NPJ Precis Oncol. 2023;7(1):41.
18. Iborra M, Alvarez-Sotomayor D, Nos P. Long-term safety and efficacy of budesonide in the treatment of ulcerative colitis. Clin Exp Gastroenterol. 2014;7:39.
19. Alexander JL, Ibraheim H, Richards C, Shum B, Pavlidis P, Hunter N *et al*. Oral beclomethasone dipropionate is an effective treatment for immune checkpoint inhibitor induced colitis. J Immunother Cancer. 2022;10(9):e005490.
20. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, Postma C, Snaebjornsson P, van Thienen JV *et al*. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. ESMO Open. 2018;3(1):e000278.
21. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, Mallepally N, Chen E, Altan M *et al*. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. J Immunother Cancer. 2019;7(1):93.
22. Badran YR, Zou F, Durbin SM, Dutra BE, Abu-Sbeih H, Thomas AS *et al*. Concurrent immune checkpoint inhibition and selective immunosuppressive therapy in patients with immune-related enterocolitis. J Immunother Cancer. 2023;11(6):e007195.
23. Zou F, Faleck D, Thomas A, Harris J, Satish D, Wang X *et al*. Efficacy and safety of vedolizumab and infliximab treatment for immune-mediated diarrhea and colitis in patients with cancer: a two-center observational study. J Immunother Cancer. 2021;9(11):e003277.
24. Harvey C, Nahar KJ, McKeown J, Lo SN, Farag S, Yousaf N *et al*. Management of infliximab refractory immune checkpoint inhibitor gastrointestinal toxicity: a multicenter case series. J Immunother Cancer. 2024;12(1):e008232.

AUTEUR CORRESPONDANT :

H. COUVERT
H.U.B - Hôpital Erasme
Département de Gastroentérologie et d'Oncologie digestive
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-mail : hugo.couvert@ulb.be

Hépatites induites par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Liver toxicity of immune checkpoint inhibitors

COUVERT H.[1], ILZKOVITZ M.[2,3], WOLFF L.[2,3] et LEPIDA A.[1]

[1]Département de Gastroentérologie et d'Oncologie digestive, Hôpitaux universitaires de Bruxelles (H.U.B), Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Service de Médecine interne, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

[3]Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

L'hépatite immuno-médiée (IMH) est un effet secondaire fréquent aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI). Bien qu'elle soit généralement légère à modérée avec un pronostic relativement favorable, 10 % des cas restent fatals, principalement des suites d'une insuffisance hépatocellulaire. Une reconnaissance précoce et une prise en charge multidisciplinaire sont cruciales afin d'améliorer le devenir des patients. Cette revue synthétise les connaissances actuelles sur l'épidémiologie, les facteurs de risque, la physiopathologie, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de l'IMH. Le diagnostic est basé sur le profil biochimique, l'imagerie et l'histologie. La prise en charge thérapeutique dépend fortement de la gravité de l'atteinte hépatique car les cas bénins ne nécessitent qu'une surveillance ou l'administration d'acide ursodésoxycholique (dans les formes cholestatiques), tandis que les cas graves requièrent l'utilisation de corticostéroïdes voire, dans les situations réfractaires, d'immunosuppresseurs. La biopsie hépatique, bien qu'utile dans les cas persistants ou graves, ne dispose pas de marqueurs histopathologiques spécifiques et doit donc être discutée au cas par cas. Enfin, le document discute également des critères de reprise éventuelle de l'immunothérapie après résolution complète de la toxicité, tout en considérant les risques et bénéfices pour chaque patient. Ce document vise à fournir aux cliniciens, en particulier aux gastro-entérologues et oncologues, des recommandations pratiques afin d'améliorer la prise en charge clinique de l'hépatite immuno-médiée.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 35-40

Doi : 10.30637/2026.25-105

Mots-clés : hépatite d'origine immunitaire, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, irAE, immunothérapie

ABSTRACT

Immune-mediated hepatitis (IMH) is a common side effect of immune checkpoint inhibitors (ICI). Although it is generally mild to moderate with a relatively favorable prognosis, 10% of cases remain fatal, mainly due to hepatocellular failure. Early recognition and multidisciplinary management are crucial to improve patient outcomes. This review summarizes current knowledge on the epidemiology, risk factors, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic management of IMH. Diagnosis is based on biochemical profile, imaging, and histology. Therapeutic management strongly depends on the severity of liver involvement, as mild cases only require monitoring or administration of ursodeoxycholic acid (in cholestatic forms), while severe cases require the use of corticosteroids or, in refractory situations, immunosuppressants. Liver biopsy, although useful in persistent or severe cases, does not have specific histopathological markers and must therefore be discussed on a case-by-case basis. Finally, the document also discusses the criteria for possible reintroduction of immunotherapy after complete resolution of toxicity, while considering the risks and benefits for each patient. This document aims to provide clinicians, particularly gastroenterologists and oncologists, with practical recommendations to improve the clinical management of immune-mediated hepatitis.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 35-40

Doi : 10.30637/2026.25-105

Keywords : immune-related hepatitis, immune checkpoint inhibitors, irAE, immunotherapy

INTRODUCTION

L'intérêt pour l'immunothérapie n'a cessé de croître au cours des dernières années. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) sont des anticorps monoclonaux qui bloquent les principales voies de régulation immunitaire responsables du maintien de la tolérance systémique et de la prévention d'une activation immunitaire excessive[1].

Les ICIs sont principalement dirigés contre deux voies de régulation, l'antigène des lymphocytes T cytotoxiques 4 (CTLA-4) et la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) ou son ligand (PD-L1), bien que de nouvelles voies de régulation soient actuellement étudiées ou commercialisées (LAG-3, TIGIT, TIM-3, CD137...)[2]. Cette thérapie vise à stimuler l'activité anticancéreuse des lymphocytes T, mais dans certains cas, elle entraine une perte de tolérance du soi, responsable du développement d'effets indésirables immuno-médiés (irAEs)[1].

Les toxicités hépatiques sont fréquentes. Elles nécessitent un large diagnostic différentiel pour confirmer le diagnostic, ce qui permet d'adapter la prise en charge en fonction de la sévérité et des sous-types de toxicité. Les altérations de l'enzymologie hépatique (que sont la cytolyse hépatique et la cholestase) et l'altération de la fonction hépatique (définie comme une chute en pourcent du temps de prothrombine ou du facteur V) ne doivent pas être confondues. L'altération de la fonction hépatique est un marqueur de souffrance cellulaire hépatique et définit l'insuffisance hépatocellulaire. Dans ce contexte, et contrairement à une altération de l'enzymologie hépatique, elle impacte fortement le pronostic des patients[3].

EPIDÉMIOLOGIE

Les irAEs gastro-intestinaux et hépatiques de tous grades représentent respectivement 27,5 % et 9 % de l'ensemble des irAEs avec une incidence des toxicités de grade 3 ou 4 comprise entre 1 et 10 % des cas d'IMH. C'est une cause fréquente d'interruption, voire d'arrêt du traitement, ainsi que de morbidité et d'hospitalisation des patients. Bien que l'IMH soit généralement légère ou modérée, des insuffisances hépatocellulaires mortelles ont été rapportées dans près de 10 % des cas[2,3]. Le délai médian d'apparition de l'IMH est le plus souvent de 8 à 12 semaines, mais il peut se manifester dès 2 à 3 semaines après le début du traitement et jusqu'à 12 mois après la dernière dose d'ICI[1,2]. L'incidence de la toxicité hépatique avec l'anti-CTLA-4 en monothérapie varie de 2 % à 15 %, tandis qu'avec l'anti-PD-1 et l'anti-PD-L1, elle varie respectivement de 0 à 3 % et de 0 à 6 %. L'association d'anti-PD-1 et d'anti-CTLA-4 augmente le risque d'IMH jusqu'à 40 %[3].

FACTEURS DE RISQUE

Les patients atteints de pathologies hépatiques préexistantes à l'introduction d'ICI (tels qu'un carcinome hépatocellulaire, des métastases hépatiques, une hépatite auto-immune, une hépatopathie chronique, y compris de stéatose hépatique non alcoolique, voire d'une cirrhose) présentent un risque supérieur d'IMH[1,4]. Cependant, l'incidence de l'IMH peut aussi être surestimée dans la population oncologique traitée par ICI, en raison de facteurs non liés aux ICI tels que d'autres médicaments hépatotoxiques, l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons, une réactivation virale ou une progression tumorale[3-6].

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'IMH reste incomplètement élucidée. Toutefois, plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer son apparition[3-6] :

- Hépatotoxicité directe des anti-PD-(L)1 : l'expression physiologique de PD-1 et PD-L1 dans le tissu hépatique sain pourrait rendre les hépatocytes vulnérables à une toxicité directe induite par les inhibiteurs de ces molécules ;
- Les anti-PD-(L)1 pourraient aussi induire une atteinte des cholangiocytes via une cytotoxicité médiée par les lymphocytes T de cluster de différenciation (CD) 8+ les ciblant directement[7-9] ;
- D'autres mécanismes tels que l'activation du complément, l'immunité humorale et la perte de tolérance immunitaire induite par le blocage du CTLA-4 ont aussi été proposées[3-9].

DIAGNOSTIC

Étant donné le manque de spécificité des atteintes hépatiques, le diagnostic d'une IMH repose sur l'exclusion d'autres causes potentielles d'altérations de l'enzymologie hépatique. Parmi celles-ci figurent les pathologies biliaires, les maladies auto-immunes ou métaboliques, les toxicités médicamenteuses, ainsi que l'éventuelle progression néoplasique au niveau hépatique. Une évaluation approfondie est donc essentielle afin d'identifier la cause sous-jacente et d'établir un diagnostic précis[1,7,8].

La caractérisation du profil de toxicité, selon les critères du *Drug-Induced Liver Injury (DILI) Network*, repose sur le R ratio. Celui-ci est calculé selon la formule suivante : $R = (ALAT/ULN)/(PAL/ULN)$[7,8].

Cette distinction phénotypique est déterminante pour l'orientation étiologique.

- D'une part, **le profil hépatocellulaire** ($R > 5$) s'observe préférentiellement sous inhibiteurs de CTLA-4 et dans les formes sévères. Il nécessite impérativement la recherche d'auto-anticorps pour exclure une hépatite auto-immune, diagnostic différentiel majeur, d'autant que ce profil prédomine chez les patients traités pour un carcinome hépatocellulaire sur foie cirrhotique.
- D'autre part, **le profil cholestatique** ($R < 2$), plus fréquent sous anti-PD-(L)1, traduit généralement une atteinte des canaux biliaires de petit calibre.

Dans ce contexte, la priorité est d'écarter une obstruction biliaire ou une cause mécanique par la réalisation d'une cholangio-IRM.

- Finalement, **le profil mixte** (2 < R < 5) présente quant à lui des caractéristiques intermédiaires, nécessitant une évaluation au cas par cas.

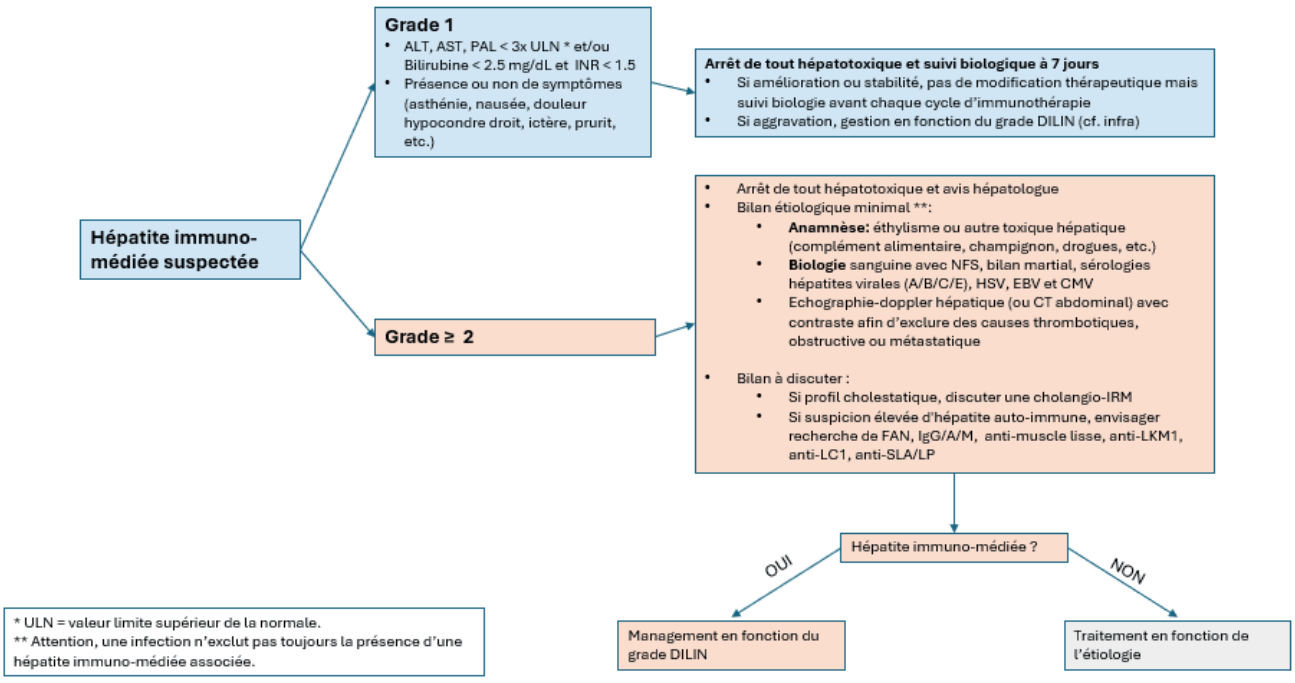
Nous proposons le bilan étiologique minimal suivant (figure 1) :

- **Clinique** : la clinique de l'IMH est peu spécifique de son étiologie. Les patients sont souvent asymptomatiques, mais les toxicités les plus sévères peuvent se présenter par de l'asthénie, de l'inappétence, des nausées et des vomissements, des douleurs au niveau de l'hypocondre droit voire même un ictère cutanéo-muqueux.
- **Biologique** : en plus d'un bilan biologique classique comprenant une numération et formulation sanguine ainsi que le dosage d'une protéine C-réactive (CRP), de l'hormone de stimulation thyroïdienne (TSH), de l'albuminémie, de l'alanine aminotransférase (ALT), des phosphatases alcalines (PAL), de la bilirubine totale et conjuguée, et de l'international normalized ratio (INR), des tests orientés doivent être réalisés pour identifier des étiologies alternatives.

  Ceux-ci incluent un dépistage sérologique des virus hépatotropes (au minimum hépatites A, B, C et E) et des virus non hépatotropes (au minimum virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus et virus herpès simplex). Un bilan auto-immun, comprenant le dosage des anticorps antinucléaires (ANA), des anticorps anti-muscle lisse (anti-ML), des anticorps anti-microsomes de type 1 du foie et du rein (anti-LKM-1), des anticorps anti-mitochondries de type M2 (anti-M2), des anticorps anti-cytosol hépatique type 1 (anti-LC-1), des anticorps dirigé contre l'antigène hépatique soluble (anti-SLA), des anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) d'aspect périnucléaire, ainsi que la recherche d'une augmentation des immunoglobulines sériques (Ig) G, M et A), est à réaliser en cas de grade ≥ 2 (figure 1)[3-6] ;
- **Imagerie** : l'imagerie joue un rôle essentiel dans l'évaluation diagnostique de l'IMH. Son objectif principal est d'exclure d'autres étiologies potentielles, telles que des troubles de perfusion hépatique dont les thromboses vasculaires, des infections opportunistes, des métastases hépatiques, des obstructions biliaires ainsi que des signes d'hépatopathie chronique. Chez les patients présentant un profil cholestatique, une atteinte macroscopique des voies biliaires peut aussi être observée, justifiant la réalisation d'une cholangio-IRM pour une évaluation approfondie[3,6] ;
- **Biopsie hépatique** : la biopsie hépatique a son importance en vue d'exclure une hépatopathie chronique sous-jacente méconnue et de confirmer un diagnostic suspecté d'IMH tout en évaluant le degré de sévérité des lésions hépatiques. Toutefois, cet examen présente certaines limites, notamment lié à son coût, son aspect invasif, son manque de spécificité en termes de profils histologiques et au manque de consensus concernant sa place dans la prise en charge thérapeutique[6,9]. Lorsque d'autres étiologies ont été écartées, une biopsie hépatique doit être envisagée chez les patients présentant une IMH persistante de grade ≥ 2 ou une IMH de grade 3-4, qui pourraient nécessiter un traitement par glucocorticoïdes systémiques ou chez qui un arrêt définitif des ICI est discuté.

FIGURE 1

Approche diagnostique d'une hépatite médiée par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.



- Idéalement, la biopsie doit être réalisée avant l'initiation des glucocorticoïdes afin d'optimiser sa valeur diagnostique. Les lésions histologiques observées dans l'IMH sont variées et incluent des granulomes en anneau de fibrine, de la nécrose centro-lobulaire focale ou confluente associée à une infiltration inflammatoire polymorphe, une endothélite des veinules hépatiques[6,9]. Il faut considérer que les lésions des canaux biliaires sont plus fréquemment associées aux anti-PD-1/PD-L1. Parmi celles-ci, nous pouvons retrouver des infiltrats inflammatoires mixtes riches en neutrophiles, des cholangites non suppuratives ou granulomateuses, et des cholangites lymphocytaires (caractérisées par une dystrophie et une prolifération des canaux biliaires). L'analyse immunohistochimique montre la présence d'infiltrats inflammatoires médiés par les lymphocytes T CD3-CD8+[6,9]. En l'absence de marqueur histologique spécifique, il est essentiel de différencier l'IMH, d'une autre hépatotoxicité médicamenteuse (DILI) et d'une hépatite auto-immune (HAI). Une modification des ratios CD3+/CD20+ et CD4+/CD8+ en faveur des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ pourrait être un critère utile pour différencier l'IMH de l'HAI[6].

PRISE EN CHARGE

L'algorithme de prise en charge des toxicités hépatiques de l'immunothérapie est détaillé en figures 2 et 3.

Une fois que le diagnostic d'IMH est posé, la première étape est de déterminer le type de profil de toxicité en calculant le R ratio.

La seconde étape consiste à évaluer le retentissement de la toxicité sur la fonction hépatique au travers de la recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire (INR anormal, encéphalopathie hépatique), qui conditionnent le pronostic du patient.

Bien que la gestion de l'IMH soit classiquement régie par les critères CTCAE, cette échelle montre ses limites dans l'évaluation spécifiques de la fonction hépatique car elle se focalise sur l'amplitude des élévations enzymatiques et intègre imparfaitement la dysfonction réelle (basée sur l'INR), contrairement au score DILIN[9]. Au regard de ces limites, nous proposons ici une prise en charge actualisée qui, bien que différant des recommandations internationales standards, privilégie une évaluation plus fonctionnelle de la sévérité.

Le premier message à retenir est que toutes les toxicités ne nécessitent pas forcément une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur. Le deuxième est que les toxicités hépatiques avec une atteinte de la fonction hépatique représentent une urgence thérapeutique et nécessitent idéalement une biopsie hépatique afin de documenter le diagnostic et d'exclure des étiologies alternatives. Un traitement par corticoïdes est souvent recommandé pour les toxicités sévères, particulièrement pour certains profils histologiques[10]. A noter que le faible niveau d'évidence dans ce domaine ne permet pas d'assurer que le traitement par corticoïdes améliore la toxicité hépatique. Lorsque les patients présentent un profil cholestatique, l'acide ursodésoxycholique est proposé comme première ligne de traitement, en association ou non avec des corticostéroïdes ou un immunosuppresseur au vu de son profil de toxicité favorable, de son mécanisme de fonctionnement et de sa bonne tolérance[6,8-10].

Pour les patients qui ne s'améliorent pas sous corticostéroïdes, une immunosuppression de deuxième ligne peut être introduite, avec le mycophénolate mofétil (MMF) comme médicament de choix[10]. Le tacrolimus, la ciclosporine ou l'azathioprine sont d'autres alternatives thérapeutiques. Dans de rares cas réfractaires, la plasmaphérèse ou l'administration d'anticorps anti-thymoglobuline sont à considérer, en discussion avec un centre expert. En raison du risque de réaction idiosyncrasique, l'infliximab, pourtant médicament de choix pour la gestion d'autres irAEs, n'est pas recommandé en première intention[3,6].

PRONOSTIC

Bien que l'IMH soit souvent sévère et que des cas d'hépatites fulminantes ait été décrits, son pronostic est souvent bon et elle n'est fatale que dans environ 10 % des cas[2].

RECHALLENGE

Une fois l'IMH résolue ou revenue au maximum à un grade 1 (ce qui se produit dans plus de 80 % des cas), la reprise de l'ICI peut être envisagée, en particulier si la toxicité n'a pas dépassé le grade 3, mais le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte. Il est important de rappeler que la reprise du même régime d'ICI induit un risque de récidive de l'IMH dans 30 % des cas, bien que l'approche thérapeutique reste généralement la même et que la toxicité est peu susceptible d'être plus sévère[2,3].

Figure 2

*Approche thérapeutique d'une hépatite médiée par les inhibiteurs de **points de contrôle immunitaires** avec un profil hépatocellulaire.*

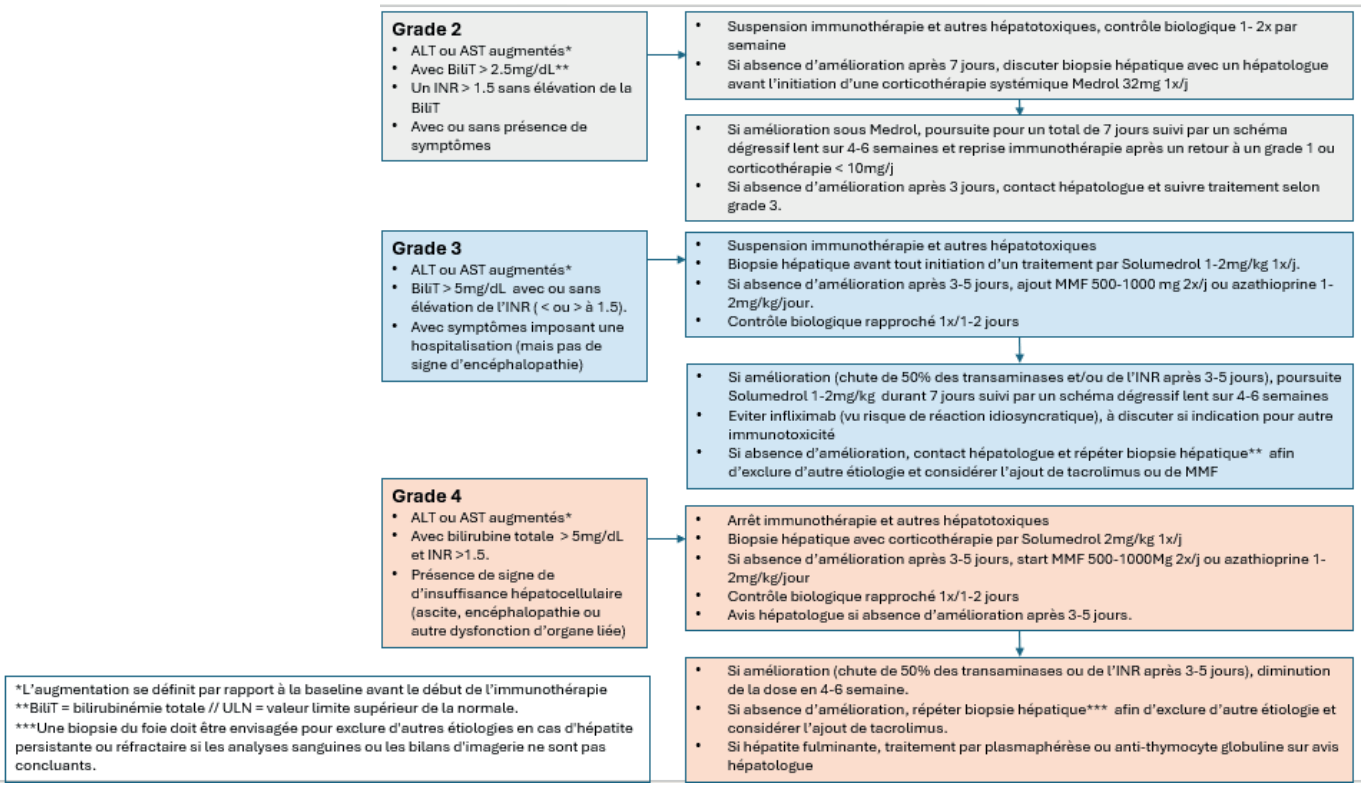
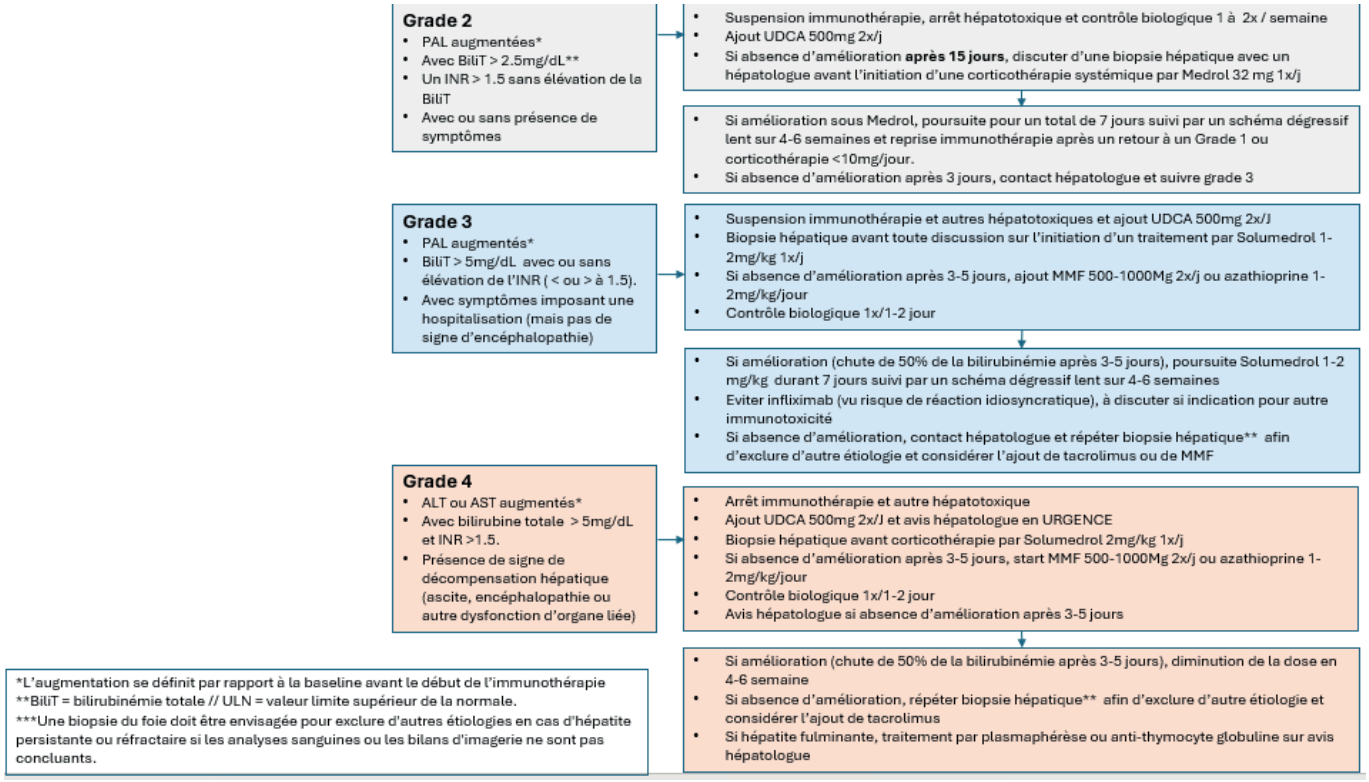


Figure 3

*Approche thérapeutique d'une hépatite médiée par les inhibiteurs de **points de contrôle immunitaires** avec un profil cholestatique.*



CONCLUSION

L'IMH est une complication fréquente de l'immunothérapie, bien que son incidence varie selon le type d'ICI utilisé. Le bilan d'une IMH repose sur un bilan étiologique approfondi, combinant analyses biologiques, imagerie et parfois histologie afin d'obtenir un diagnostic précis, d'autant plus que le profil de toxicité influence fortement la prise en charge thérapeutique. Le traitement dépend de la sévérité de l'atteinte car les formes légères peuvent être surveillées, tandis que les formes sévères nécessitent une corticothérapie, voire une immunosuppression de deuxième ligne et souvent aussi une hospitalisation. L'acide ursodésoxycholique est à privilégier pour les formes cholestatiques. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et la création de stratégies thérapeutiques optimalisées permettra d'améliorer la prise en charge de ces toxicités, tout en maintenant l'efficacité des ICI.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Enterocolitis and Hepatitis: Expert Review. Gastroenterology. 2021;160(4):1384-93.
2. Gougis P, Jochum F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Vignes B *et al*. Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade-a worldwide perspective. EClinicalMedicine. 2024;70:102536.
3. Liu Z, Zhu Y, Xie H, Zou Z. Immune-mediated hepatitis induced by immune checkpoint inhibitors: Current updates and future perspectives. Front Pharmacol. 2023;13:1077468.
4. Lasagna A, Sacchi P. The ABC of Immune-Mediated Hepatitis during Immunotherapy in Patients with Cancer: From Pathogenesis to Multidisciplinary Management. Cancers (Basel). 2024;16(4):795.
5. Xu Z, Qi G, Liu X, Li Z, Zhang A, Ma J *et al*. Hepatotoxicity in immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study from 2014-2021. PLoS One. 2023;18(3):e0281983.
6. De Martin E, Michot JM, Rosmorduc O, Guettier C, Samuel D. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. JHEP Rep. 2020;2(6):100170.
7. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) in Drug Induced Liver Injury. 2019 May 4.
8. Hountondji L, Ferreira De Matos C, Lebossé F, Quantin X, Lesage C, Palassin P *et al*. Clinical pattern of checkpoint inhibitor-induced liver injury in a multicentre cohort. JHEP Rep. 2023;5(6):100719.
9. Remash D, Prince DS, McKenzie C, Strasser SI, Kao S, Liu K. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. World J Gastroenterol. 2021;27(32):5376-91.
10. Parlati L, Marcin K, Terris B, Vallet-Pichard A, Corouge M, Hollande C *et al*. Histological Characteristics and Management of Hepatitis on Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Descriptive Study. J Clin Med. 2023;12(11):3751.

AUTEUR CORRESPONDANT :

H. COUVERT
H.U.B - Hôpital Erasme
Département de Gastroentérologie et d'Oncologie digestive
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-mail : hugo.couvert@ulb.be

Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires et toxicités endocriniennes

Immune checkpoint inhibitors and endocrine toxicities

DE FILETTE J.[1] et FISCHLER R.[2]

[1]Service d'Endocrinologie, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Service d'Endocrinologie, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ont transformé la prise en charge des cancers, mais les toxicités endocriniennes sont fréquentes. Les plus courantes sont les dysthyroïdies et les hypophysites ; plus rarement surviennent un diabète, une insuffisance surrénalienne ou une hypoparathyroïdie. Ces effets indésirables nécessitent une surveillance biologique régulière. Les facteurs de risque incluent le sexe, l'âge, le type de schéma thérapeutique, la présence d'autoanticorps et certaines prédispositions génétiques. La prise en charge repose sur une substitution hormonale adaptée, tandis que les corticoïdes à haute dose ne sont que rarement indiqués, contrairement à la plupart des autres toxicités immunomédiées. Un diagnostic rapide et une prise en charge appropriés permettent le plus souvent de poursuivre l'immunothérapie. Il est à noter que les toxicités thyroïdiennes et hypophysaires ont été associées à une meilleure réponse oncologique.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 41-47

Doi : 10.30637/2026.25-l06

Mots-clés : inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, dysthyroïdie, hypophysite, diabète, insuffisance surrénalienne

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors have transformed oncology but endocrine toxicities are common. The most frequent are thyroid dysfunction and hypophysitis; rarer are diabetes, adrenal insufficiency or hypoparathyroidism. These immune-related adverse events require regular hormonal monitoring. Risk factors include sex, age, type of regimen, preexisting autoantibodies, and genetic susceptibility. Management typically relies on appropriate hormone replacement therapy, while high-dose corticosteroids are rarely indicated, unlike in most other immune-related toxicities. Early recognition and intervention usually allow for the continuation of immunotherapy. Interestingly, thyroid and pituitary toxicities have been associated with improved oncologic outcomes.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 41-47

Doi : 10.30637/2026.25-l06

Keywords : immune checkpoint inhibitors, thyroid dysfunction, hypophysitis, diabete, adrenal insuffisency

INTRODUCTION

Les toxicités endocriniennes comptent parmi les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (*immune checkpoint inhibitors*, ICI). Elles concernent principalement la thyroïde et l'hypophyse ; plus rarement, elles incluent un diabète insulinodépendant, une insuffisance surrénalienne ou, de façon exceptionnelle, une hypoparathyroïdie. Ces atteintes peuvent altérer de façon significative la qualité de vie des patients et nécessitent une prise en charge au long cours. Dans certains cas, elles peuvent même mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de diagnostic et de traitement appropriés. Les toxicités endocriniennes sont souvent irréversibles, nécessitant un traitement substitutif à vie. Contrairement aux autres effets secondaires immunomédiés (irAE) (hépatites, colites, pneumopathies, …) où les corticoïdes à haute dose sont le traitement de référence, leur place est limitée dans les atteintes endocriniennes. La reconnaissance précoce, la standardisation du suivi biologique et la collaboration multidisciplinaire entre oncologues, endocrinologues et médecins généralistes sont donc essentielles pour maintenir la continuité des traitements oncologiques tout en minimisant la morbidité endocrinienne.

MÉTHODES

Cette revue narrative repose sur une recherche effectuée dans PubMed jusqu'au 28 avril 2025. Les mots-clés utilisés comprenaient 'immune checkpoint inhibitors', 'endocrine toxicity', 'immune-related adverse events', 'thyroiditis', 'hypophysitis', 'diabetes mellitus' et 'adrenal insufficiency'. Sur la base des données issues de cette recherche, les modalités de prise en charge présentées ci-dessous reflètent un consensus entre les auteurs, en l'absence de recommandations internationales harmonisées émanant des différentes sociétés savantes (*Society for Immunotherapy of Cancer, American Society of Clinical Oncology, British Society for Endocrinology, Société française d'Endocrinologie, Japanese Endocrine Society*, etc.). Les critères diagnostiques des pathologies endocriniennes ne sont pas abordés dans cet article et sont détaillés dans les recommandations des sociétés (inter)nationales. Les modalités cliniques et biologiques des toxicités endocriniennes associées aux ICI sont présentées ci-dessous.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les événements indésirables endocriniens représentent environ 20 % de l'ensemble des effets secondaires liés aux traitements par inhibiteurs des points de contrôle immunitaires[1]. Parmi ceux-ci, les dysfonctionnements thyroïdiens sont les plus fréquents, avec des taux d'incidence compris entre 8,9 % et 22,2 % dans des cohortes de patients en « vie réelle », traités généralement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1, et plus rarement par anti-CTLA-4 seuls[2].

L'hypophysite, plus fréquemment observée sous traitement par inhibiteurs de CTLA-4, présente une incidence rapportée variant de moins de 1 % à 5 %[3,4], l'association d'un anti-CTLA-4 avec un anti-PD-1 pouvant porter ce risque au-delà de 10 % selon certaines études[4].

Le délai d'apparition des toxicités endocriniennes est variable. Les effets indésirables thyroïdiens et l'hypophysite associée aux anti-CTLA-4 surviennent typiquement dans les 6 à 12 semaines suivant le début du traitement par ICI[1], tandis que l'hypophysite et l'insuffisance surrénalienne associées aux anti-PD-1 ou PD-L1 peuvent apparaître plus tardivement, après plusieurs mois de traitement[5]. Les événements endocriniens tendent à survenir plus précocement avec les schémas thérapeutiques combinés qu'avec la monothérapie[1]. Une surveillance endocrinienne structurée est recommandée à différents intervalles tout au long de la durée du traitement par ICI et durant le suivi post-thérapeutique.

FACTEURS DE RISQUE

Le sexe féminin et un indice de masse corporelle plus élevé (moyenne de 27,3 kg/m² contre 24,9 kg/m²) constituent des facteurs de risque établis pour les événements indésirables thyroïdiens[6,7], tandis que l'âge avancé (› 60 ans) et le sexe masculin sont associés à un risque plus élevé d'hypophysite induite par les inhibiteurs de CTLA-4[8].

Les schémas d'immunothérapie combinée sont associés à un risque global plus élevé de toxicités endocriniennes par rapport aux monothérapies[1,4]. Les anti-CTLA-4 sont particulièrement liés à l'hypophysite, un risque accru étant observé avec des doses plus élevées (par exemple, 10 mg/kg comparé à 3 mg/kg d'ipilimumab)[9]. Les toxicités endocriniennes sont plus fréquentes chez les patients traités à la fois par inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) et par ICI, avec un risque accru d'hypothyroïdie comparé aux ICI seuls, mais un risque moindre comparé aux TKI seuls. Pour le diabète de type 1, le risque est plus élevé dans le groupe recevant la combinaison que dans le groupe TKI seul, mais inférieur à celui observé sous ICI seuls[10]. Un traitement antérieur par TKI semble aussi prédisposer aux événements thyroïdiens lors d'un traitement ultérieur par ICI[11].

La présence d'autoanticorps thyroïdiens[2] et des valeurs basales de TSH plus élevées (valeurs supérieures contre inférieures à la médiane)[6] sont associées à un risque accru de toxicité thyroïdienne. De même, la captation thyroïdienne au ^{18}F-FDG est un marqueur prédictif identifié[12,13]. Ensuite, les anticorps anti-hypophyse pourraient représenter un biomarqueur potentiel pour les irAE hypophysaires[14]. Pour le diabète de type 1, la survenue est plus précoce chez les patients présentant des autoanticorps pancréatiques[15,16].

En outre, un score de risque polygénique de prédisposition à la thyroïdite auto-immune permet de prédire le risque de toxicité thyroïdienne sous anti-PD-L1. Il peut également identifier certains

patients, notamment atteints de cancer du sein triple négatif, chez lesquels cette toxicité est associée à un meilleur pronostic[6]. Plusieurs allèles et haplotypes HLA ont également été associés à un risque accru d'hypophysite, de thyroïdite ou de diabète de type 1 induits par les ICI[14].

DIAGNOSTIC

Les atteintes endocriniennes induites par les ICI peuvent se manifester de façon variable et peu spécifique. L'hyperthyroïdie se traduit typiquement par des tremblements, des palpitations et une perte de poids, tandis que l'hypothyroïdie provoque plutôt une fatigue et un gain pondéral. L'hypophysite se manifeste le plus souvent par une fatigue et des céphalées. Des troubles visuels ne sont présents que dans une minorité des cas. Un syndrome polyuro-polydipsique n'apparaît qu'en cas d'atteinte de la post-hypophyse ce qui reste rare. L'insuffisance surrénalienne peut entraîner des nausées, des vomissements et une perte pondérale. Le diabète secondaire à l'immunothérapie se manifeste par une polyurie, une polydipsie et une perte de poids. Ainsi, les manifestations cliniques des endocrinopathies induites par l'immunothérapie sont aspécifiques dans un contexte de cancer actif, raison pour laquelle un dépistage biologique systématique est recommandé[17,18] : à chaque cycle (ou chaque mois) pendant les six premiers mois, puis un cycle sur deux pendant les six mois suivants et par la suite, uniquement en cas d'apparition de signes cliniques. Le tableau 1 présente un récapitulatif de la fréquence du suivi biologique recommandé avant et pendant le traitement par ICI.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

- **Fonction thyroïdienne**

  Dosage de la TSH et de la T4 libre à l'instauration de l'immunothérapie, à chaque cycle les 6 premiers mois puis tous les 2 cycles jusqu'à un an de traitement[17] ;
- **Fonction surrénalienne**

  Dosage du cortisol plasmatique (idéalement à 8h) à l'instauration de l'immunothérapie, puis à chaque cycle les 6 premiers mois puis tous les 2 cycles jusqu'à un an de traitement[17]. Le résultat doit être interprété avec prudence en cas de traitement préalable par corticoïdes à hautes doses ou par morphiniques ; ces traitements pouvant induire une insuffisance corticotrope secondaire. Dosage de l'ACTH en cas de cortisolémie basse pour distinguer une insuffisance corticotrope hypophysaire (ACTH normal ou bas) d'une insuffisance cortico-surrénalienne primaire (ACTH élevé)[19] ;
- **Fonction gonadique**

  Avant l'instauration de l'immunothérapie, il est recommandé de doser chez l'homme : testostérone, LH et FSH ; chez la femme non ménopausée avec cycles réguliers en l'absence de contraception orale : œstradiol, LH et FSH ; et chez la femme ménopausée : uniquement la FSH. Ensuite, un suivi régulier de la testostérone est recommandé chez l'homme, à chaque cycle les 6 premiers mois puis tous les 2 cycles jusqu'à un an de traitement. Il n'y a pas d'indication de suivi systématique des gonadotrophines chez la femme ménopausée ou chez la femme non ménopausée avec cycles réguliers. Cependant, leur dosage peut être envisagé en cas d'aménorrhée secondaire[17].

TABLEAU 1

Surveillance endocrinienne sous traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (tableau original, établi sur la base de la référence 17).

Surveillance	Avant début	Pendant traitement	Suspicion d'hypophysite
Ionogramme	OUI	OUI	OUI
Glycémie (à jeun)	OUI	OUI	OUI
Axe corticotrope	Cortisol 8h	Cortisol 8h	Cortisol 8h / ACTH
Axe thyréotrope	TSH/T4L	TSH/T4L	TSH/T4L
Axe gonadotrope	Homme: testostérone, LH, FSH Femme non-ménopausée: oestradiol, LH, FSH Femme ménopausée: FSH	Homme: testostérone Femme si apparition d'aménorrhée secondaire: oestradiol, LH, FSH	Homme: testostérone, LH, FSH Femme non-ménopausée, en cas de trouble du cycle menstruel: oestradiol, LH, FSH Femme ménopausée: FSH
Prolactine	NON	NON	OUI
IRM hypophysaire	NON	NON	OUI - contrôle d'IRM à 3 mois
Fréquence de la surveillance		*Premiers 6 mois: à chaque cycle 6 mois suivants: 1x/2 cycles Après 1 an de traitement: en cas d'apparition de signes cliniques évocateurs*	*En cas de symptômes (céphalées, fatigue), hyponatrémie, insuffisance hypophysaire, ou imagerie suggestive d'hypophysite*

- **Diabète**

  Glycémie à jeun à l'instauration de l'immunothérapie, puis à chaque cycle les 6 premiers mois puis tous les 2 cycles jusqu'à un an de traitement. En cas de diabète, le dosage de l'HbA1c est indiqué. En cas d'un diabète secondaire à l'immunothérapie, il y a lieu de doser les corps cétoniques et de réaliser un pH sanguin pour exclure une acidocétose. Le dosage de l'insuline et du peptide-c sont utiles pour caractériser le type de diabète. La recherche des autoanticorps pancréatiques, notamment anti-GAD (présents dans ~50 % des cas), soutenant le diagnostic de diabète lié à l'immunothérapie lorsqu'ils sont détectés[15,16,18]. Leur absence n'exclut toutefois pas le diagnostic de diabète induit par ICI.

- **Autre**

  Ionogramme à l'instauration de l'immunothérapie, puis à fréquence décroissante[18].

- **Cas particulier : suspicion d'hypophysite**

  Dosage de l'ACTH, cortisol, TSH, T4 libre , prolactine et de l'ionogramme en première intention[18].

IMAGERIE

- **IRM hypophysaire**

  Indiquée en cas de suspicion clinique d'hypophysite (fatigue, céphalées, nausées, …) en parallèle de l'apparition d'une insuffisance antéhypophysaire. L'imagerie hypophysaire peut confirmer l'hypophysite (augmentation de volume avec un rehaussement hétérogène) et exclure l'infiltration métastatique. Toutefois, une imagerie hypophysaire normale n'exclut pas le diagnostic, ce qui est particulièrement vrai pour l'hypophysite induite par les anti-PD-1, où jusqu'à 80 % des patients présentent une IRM normale[5]. Il est donc également pertinent de considérer le type d'ICI administrée et le délai d'apparition des symptômes[19] généralement dans les 3 mois après l'instauration d'un anti-CTLA-4, contre environ 6 mois avec les inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1[1,5];

- **Imagerie thyroïdienne**

  Échographie ou scintigraphie thyroïdienne non indiquée d'emblée en cas d'anomalies de la fonction thyroïdienne. Réservées au diagnostic différentiel d'hyperthyroïdies sévères ou prolongées, sur avis endocrinologique[17] ;

- **Imagerie surrénalienne**

  En cas d'insuffisance surrénalienne primaire, une imagerie permet d'exclure une infiltration métastatique, une hémorragie ou toute autre lésion bilatérale des surrénales[19].

PRISE EN CHARGE

Dans la plupart des cas, les toxicités endocriniennes induites par l'immunothérapie ne nécessitent pas de traitement par de hautes doses de corticoïdes, contrairement aux autres toxicités immunomédiées. Le traitement par hautes doses de corticoïdes est réservé aux situations spécifiques, comme les orbitopathies sévères dans un contexte de maladie de Basedow, ou les céphalées intenses, troubles visuels ou insuffisance surrénalienne aiguë en cas d'hypophysite. En effet, l'étude randomisée CORTICI (20 patients présentant une hypophysite randomisés, 18 suivis) a montré qu'une haute dose de méthylprednisolone (1 mg/kg) n'améliorait pas la récupération de la fonction surrénalienne et entraînait au contraire des effets indésirables métaboliques[20]. L'immunothérapie n'est généralement pas interrompue de façon définitive, mais peut être temporairement suspendue dans les situations aiguës nécessitant une prise en charge en soins intensifs, telles qu'une crise addisonienne ou une acidocétose diabétique. L'éducation thérapeutique du patient occupe une place centrale, notamment pour l'adaptation des doses d'hydrocortisone en cas de maladie intercurrente dans l'insuffisance cortico-surrénalienne[19].

Dysthyroïdies (figure 1)

- **Hyperthyroïdie**

  L'hyperthyroïdie est le plus souvent secondaire à une thyroïdite inflammatoire. Le traitement est généralement symptomatique, reposant sur les bêtabloquants (par exemple, propranolol). Dans la majorité des cas, l'hyperthyroïdie évolue spontanément vers une hypothyroïdie, d'où la nécessité d'une surveillance rapprochée de la fonction thyroïdienne[18]. Un traitement par antithyroïdiens de synthèse (par exemple, thiamazol) n'est donc indiqué que si l'hyperthyroïdie persiste au-delà de 6 semaines. En cas de tableau clinique évoquant une maladie de Graves-Basedow, un dosage des anticorps TSI est recommandé.

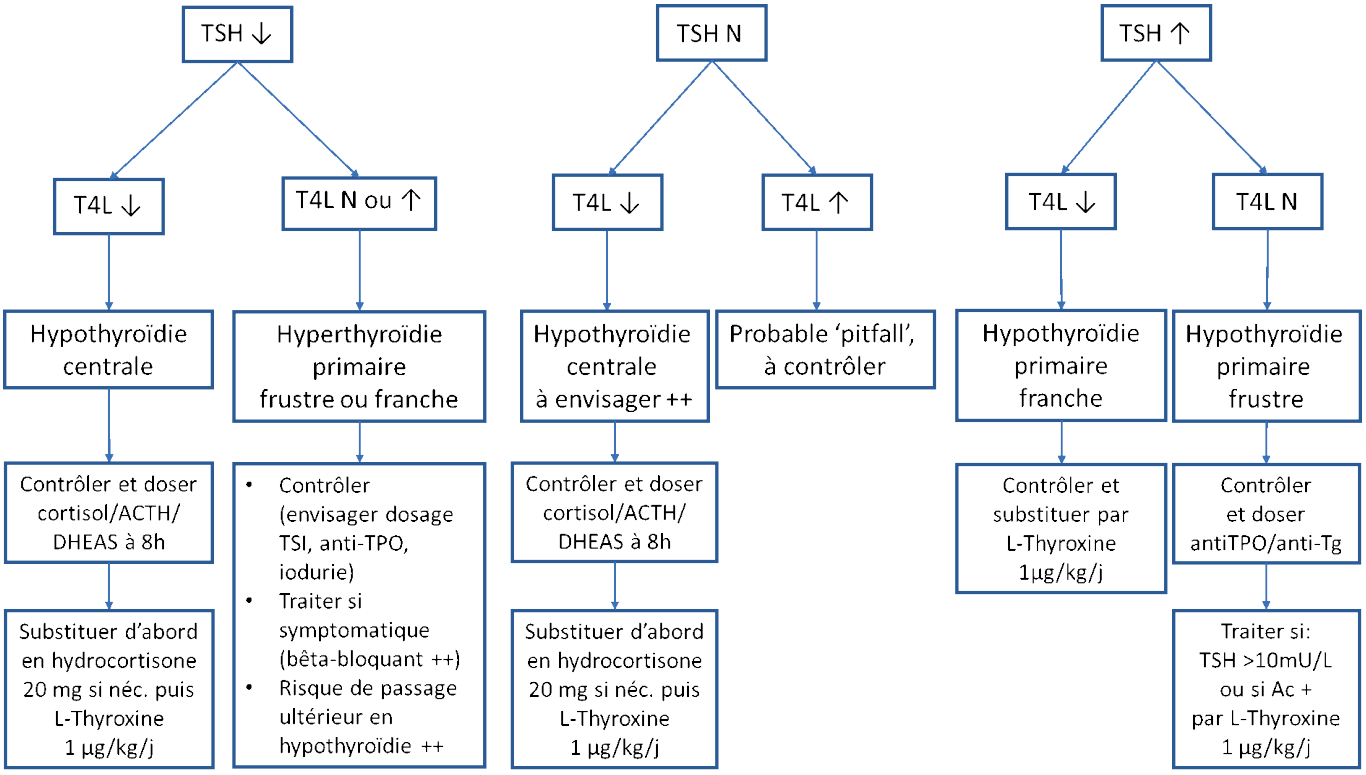
- **Hypothyroïdie**

  Le traitement repose sur une substitution par lévothyroxine à la dose quotidienne de 1 µg/kg/jour (25-50 µg/jour initialement chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance cardiaque). L'instauration du traitement est recommandée devant :

  - TSH › 10 mUI/L ;
  - TSH › 5 mUI/L et T4 libre basse.
  - En cas de TSH normale ou basse parallèlement à un taux de T4 libre bas, il faut suspecter une insuffisance thyroïdienne centrale (hypophysaire) et vérifier la fonction corticotrope avant toute substitution thyroïdienne. En effet, la substitution de l'axe thyréotrope avant l'axe corticotrope peut déclencher une crise d'insuffisance surrénalienne aiguë[18].

FIGURE 1

Algorithme de prise en charge des dysthyroïdies (figure originale de RF).



Hypophysite (figure 2)

En cas d'hypophysite, les fortes doses de corticoïdes sont réservées aux patients présentant des céphalées résistantes ou des troubles visuels, suggérant un effet de masse.

- **Insuffisance corticotrope**
  - Insuffisance surrénalienne aiguë : injection de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie SC, IM ou IV (Solu-Cortef), puis relais par hydrocortisone 50 mg toutes les 6 h IV. Le traitement doit être instauré immédiatement, sans attendre le dosage du cortisol[19] ;
  - Insuffisance surrénalienne hors phase aiguë : hydrocortisone 15-25 mg/jour. Le patient doit être formé à l'adaptation des doses en cas de stress intercurrent (infection, chirurgie, ...) et porter une carte d'insuffisant surrénalien[19].
- **Insuffisance thyréotrope**

  La substitution en lévothyroxine sera instaurée sans urgence, après correction d'une éventuelle insuffisance cortico-surrénalienne.
- **Insuffisance gonadotrope**

  La substitution de l'axe gonadotrope sera généralement décidée par l'endocrinologue, selon l'âge et le pronostic du patient[19].
- **Diabète insipide (déficit en vasopressine)**

  Le diabète insipide secondaire à un traitement par immunothérapie est extrêmement rare. Le traitement repose sur la substitution en desmopressine, un analogue de la vasopressine[19].

Insuffisance cortico-surrénalienne primaire (figure 2)

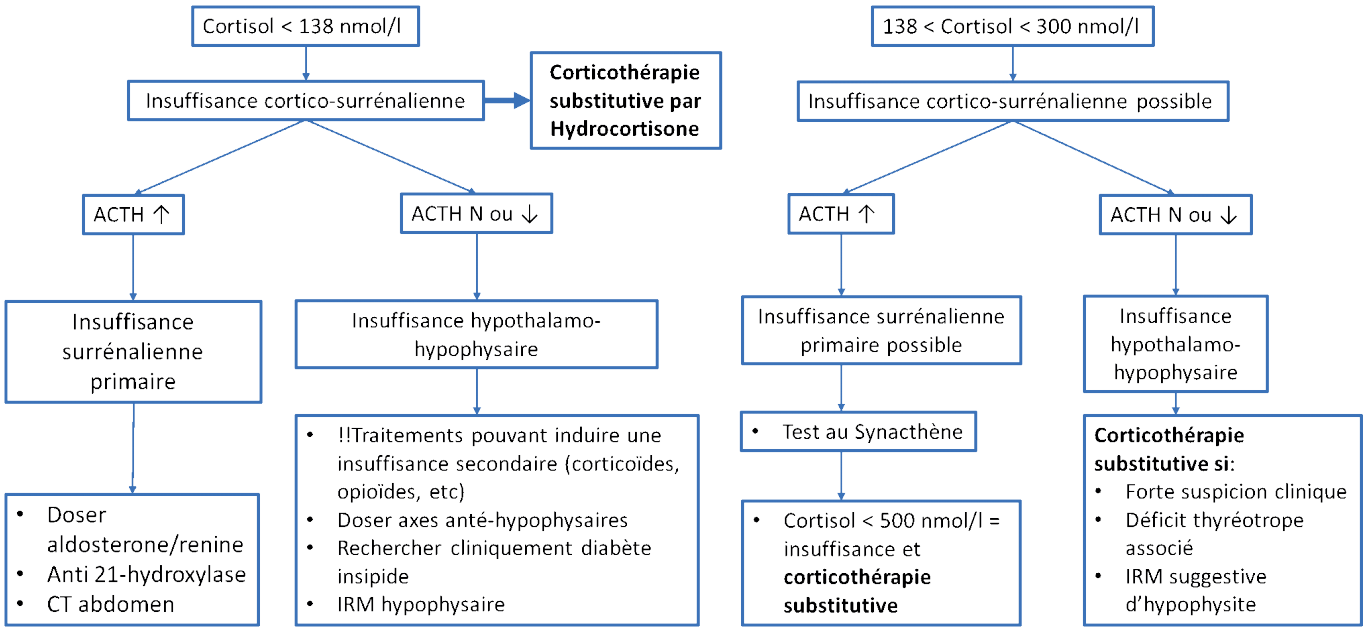
- Insuffisance surrénalienne aiguë : cf. supra (insuffisance corticotrope dans l'hypophysite)[17] ;
- Hors phase aiguë : hydrocortisone 15-25 mg/jour et fludrocortisone 0,05-0,15 mg/jour. Formation du patient à l'adaptation des doses d'hydrocortisone en cas de stress intercurrent (infection, chirurgie, ...) et porter une carte d'insuffisant surrénalien[19].

Diabète sucré secondaire à l'immunothérapie (figure 2)

Il s'agit d'un diabète insulinopénique, dont la prise en charge s'apparente à celle d'un diabète de type 1 nouvellement diagnostiqué (insulinothérapie selon un schéma basal-bolus). La présentation initiale est souvent une acidocétose (› 70 %) nécessitant un traitement par insuline et réhydratation en urgence[15,16].

FIGURE 2

Algorithme de prise en charge des insuffisances surrénaliennes (figure originale de RF).



PRONOSTIC

Le pronostic global des toxicités endocriniennes sous ICI est favorable, à condition qu'un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée soient assurés[19]. Des données émergentes suggèrent que le développement d'effets secondaires thyroïdiens est associé à une amélioration de la survie globale, notamment dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), le cancer du rein à haut risque[2] et le cancer du sein triple négatif[6]. En revanche, cette association n'est pas confirmée dans le mélanome métastatique[2].

Les toxicités hypophysaires ont également été corrélées à une survie globale prolongée dans une étude prospective incluant des patients atteints de mélanome malin et de CPNPC, lorsqu'elles étaient prises en charge par un traitement substitutif par hydrocortisone à doses physiologiques[21].

CONCLUSION

Les toxicités endocriniennes induites par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires représentent un défi diagnostique et thérapeutique majeur. Une approche multidisciplinaire est essentielle pour assurer une reconnaissance rapide et une prise en charge efficace. Bien que ces atteintes endocriniennes soient souvent irréversibles nécessitant un traitement substitutif à vie, une gestion rapide et adaptée permet d'atténuer les symptômes, de prévenir les complications et de maintenir les bénéfices du traitement par immunothérapie. La recherche de biomarqueurs prédictifs et la compréhension des mécanismes sous-jacents seront déterminantes pour optimiser les stratégies de prévention et améliorer à la fois les résultats endocriniens et oncologiques.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scott ES, Long G V, Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. Eur J Endocrinol. 2018;178(2):173-80.
2. Yamauchi I, Yabe D. Best practices in the management of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors. Eur Thyroid J. 2025;14(1):e240328.
3. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. Endocr Rev. 2019;40(1):17-65.
4. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. Horm Metab Res. 2019;51(3):145-56.
5. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen J V, Sullivan RJ, *et al.* Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. Eur J Endocrinol. 2019;181(3):211-9.
6. Khan Z, Hammer C, Carroll J, Di Nucci F, Acosta SL, Maiya V, *et al.* Genetic variation associated with thyroid autoimmunity shapes the systemic immune response to PD-1 checkpoint blockade. Nat Commun. 2021;12(1):3355.
7. Pollack R, Ashash A, Cahn A, Rottenberg Y, Stern H, Dresner-Pollak R. Immune checkpoint inhibitor-induced thyroid dysfunction is associated with higher body mass index. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020;105(10):1-8.
8. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, *et al.* Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4078-85.
9. 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;18(5):611-22.
10. Shao W, Yang K, Lu D, Gao Y, Zhang J, Zhang Y. Endocrine Adverse Reactions of Tyrosine Kinase Inhibitors in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(11):e3857-65.
11. Sbardella E, Tenuta M, Sirgiovanni G, Gianfrilli D, Pozza C, Venneri MA, *et al.* Thyroid disorders in programmed death 1 inhibitor-treated patients: Is previous therapy with tyrosine kinase inhibitors a predisposing factor? Clin Endocrinol (Oxf). 2020;92(3):258-65.
12. Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, Sakamori Y, Kim YH, Nomura M, *et al.* Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. PLoS One. 2019;14(5):e0216954.
13. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neyns B, Bravenboer B. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):4431-9.
14. Iwama S, Kobayashi T, Arima H. Management, biomarkers and prognosis in people developing endocrinopathies associated with immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Endocrinol. 2025;21(5):289-300.
15. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(9):3144-54.
16. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van der Auwera BJ *et al.* Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. Eur J Endocrinol. 2019;181(3):363-74.
17. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P *et al.* French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. Endocr Relat Cancer. 2019;26(2):G1-18.
18. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins ; Sherry, Anadkat M, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol [Internet]. 2021;39:4073-126.
19. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, *et al.* Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. Eur J Endocrinol. 2022;187(6):G1-21.
20. Theiler-Schwetz V, Trummer C, Schmitt L, Terbuch A, Obermayer-Pietsch B, Richtig E, *et al.* High-dose glucocorticoid treatment vs. glucocorticoid replacement in immune checkpoint inhibitor associated hypophysitis (CORTICI): an open, randomised controlled trial. Ann Med. 2025;57(1):2453829.
21. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Okuji T, Ito M, *et al.* Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. J Immunother Cancer. 2020;8(2):e000779.

AUTEUR CORRESPONDANT :

J. DE FILETTE
CHU Brugmann
Clinique d'Endocrinologie
Place A. Van Gehuchten, 4 – 1020 Bruxelles
E-mail : jeroen.defilette@chu-brugmann.be

Toxicité rénale des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Renal toxicity of immune checkpoint inhibitors

VAN MEERHAEGHE T. et LE MOINE A.

Département de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI) ont profondément transformé le traitement de divers types de cancer, offrant des bénéfices significatifs en termes de survie. Toutefois, ces agents peuvent induire des effets indésirables dits *immune related adverse events*, liés à une activation immunitaire non ciblée. Parmi eux, l'atteinte rénale aiguë induite par les ICI (ICI-IRA) reste rare, mais sa fréquence augmente avec leur utilisation croissante en pratique clinique. La forme la plus courante est la néphrite interstitielle aiguë. Dans cette revue, nous décrivons brièvement les mécanismes physiopathologiques de l'ICI-AKI, et résumons les données disponibles concernant sa prévalence, ses facteurs de risque, ses manifestations cliniques, sa prise en charge et son pronostic.

Rev Med Brux 2025 ; 47: 48-53

Doi : 10.30637/2026.25-107

Mots-clés : inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, lésion rénale aiguë, néphrite tubulo-interstitielle aiguë

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have revolutionized cancer therapy and improved overall survival for different types of cancer. However, these agents can provoke off target side effects, called immune related adverse events. ICI-acute kidney injury (AKI) is rare but is becoming more frequent as these agents are frequently utilized in clinical practice. The most common manifestation is acute interstitial nephritis. In this review, we briefly describe the pathophysiological mechanisms of ICI-AKI, summarize the prevalence, risk factors, outcomes, treatment and prognosis of ICI-AKI.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 48-53

Doi : 10.30637/2026.25-107

Keywords : immune checkpoint inhibitors, acute kidney injury, acute tubulo-interstitial nephritis

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI) ont profondément transformé le traitement de divers types de cancer, offrant des bénéfices significatifs en termes de survie. Cependant, les toxicités associées aux ICI, également appelées événements indésirables immunitaires (irAE), sont fréquents et peuvent affecter pratiquement tous les organes. Parmi les atteintes rénales induites par les ICI, la néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) est la plus courante[1-3], bien que des atteintes glomérulaires[4] et des anomalies électrolytiques[5] aient également été rapportées. L'atteinte rénale aiguë induite par les ICI (ICI-IRA) a des conséquences significatives en termes de morbidité et de mortalité, car elle entraîne généralement l'interruption du traitement par ICI et nécessite souvent un recours à un traitement immunosuppresseur[6-8].

Les ICI sont des anticorps monoclonaux humanisés de type IgG1κ ou IgG4κ, caractérisés par un poids moléculaire élevé. L'atteinte hépatique ou rénale n'affecte pas la clairance des ICI et ces derniers ne sont pas éliminés par la dialyse[9].

Actuellement, plusieurs types d'ICI sont disponibles, ciblant notamment CTLA-4, PD-1, PD-L1 ou encore LAG3. La pathophysiologie responsable de l'atteinte rénale demeure mal comprise, bien que diverses hypothèses aient été avancées[10]. Les ICI agissent en levant les inhibitions sur notre système immunitaire, réactivant principalement les lymphocytes T effecteurs pour combattre le cancer. Cependant, la rupture de la tolérance immunitaire induite par les ICI peut entraîner des phénomènes auto-immuns. Comme pour d'autres toxicités liées aux ICI, la réactivation des cellules thymiques T auto-réactives dormantes par les anti-PD-1 pourrait jouer un rôle dans la levée de l'immunotolérance[10]. Une autre hypothèse suggère que les ICI réduisent la tolérance aux médicaments connus pour induire une NTIA, tels les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)[10]. Par ailleurs, il est important de souligner l'expression significative de PD-L1 par les cellules tubulaires proximales en cas d'inflammation[11,12]. Le blocage de cette voie pourrait favoriser le développement d'une NTIA en altérant la

tolérance face à des antigènes exogènes (tels que des médicaments induisant une NTIA) ou intrinsèques. La production d'auto-anticorps *de novo* ou une réactivation de lymphocytes B auto-réactifs pourrait, quant à elle, être responsable d'une maladie à dépôts de complexes immuns ou de podocytopathies[10]. En parallèle avec les autres irAE, la sécrétion locale et systémique de cytokines pro-inflammatoires favorisée par les ICI pourrait provoquer une activation non spécifique du système immunitaire avec un rôle potentiellement important dans l'atteinte rénale[13]. Enfin, l'hypothèse du mimétisme moléculaire (*molecular mimicry*) ne peut être écartée. Il pourrait exister une réactivité croisée entre des épitopes tumoraux et des structures exprimées par le rein[10,14].

EPIDÉMIOLOGIE

L'IRA est fréquente chez les patients atteints de cancer recevant des ICI affectant entre 20 et 25 % des patients au cours de la première année. Cependant, l'ICI-IRA touche généralement seulement 2 % à 3 % des patients traités par monothérapie anti-PD-1 ou anti-PD-L1 ; et 5 % des patients traités par thérapie combinée anti-CTLA4 et anti-PD-1/PD-L1[15-17]. L'importante prévalence de l'IRA dans le contexte oncologique souligne la nécessité d'exclure d'autres causes d'IRA avant de conclure à l'imputabilité des ICIs. Par contre, il est possible qu'un grand nombre de cas d'ICI-IRA ne soient pas détectés dans les grandes études prospectives, en raison de la variation significative des définitions et des classifications de l'IRA.

L'ICI-IRA est une complication tardive, qui survient en moyenne après 14 à 16 semaines. Il existe effectivement une latence caractéristique de plusieurs semaines, voire de plusieurs mois, entre la première exposition au traitement et le développement de l'IRA. Ce délai observé souligne l'impact d'une modulation prolongée de la réponse immunitaire par les ICIs, qui perdure plusieurs mois, même après l'interruption du traitement[1,15].

FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque d'atteinte rénale sont une insuffisance rénale chronique (filtration glomérulaire 45-59 ml/min odds ratio (OR) = 2,23 ; 95 % CI 1,35-3,68 ; ‹ 45 ml/min OR = 2,62 ; 95 % ICI 1,47-4,65), la présence d'un diabète (OR 1,28 ; 95 % CI 1,78 – 2,2), le traitement par IPP (OR = 2,07 ; 95 % CI 1,78 – 2,42), anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] (OR = 1,29 ; 95 % CI 1,01 – 1,65), les combinaisons d'ICI (OR 1,93 ; 95 % CI 1,25-2,97), la présence d'autres irAEs (OR = 2,51 ; 95 % CI 1,96 – 3,20) ainsi que les cancers du tractus génito-urinaires (OR = 1,46 ; 95 % CI 1,15 – 1,85)[18-20].

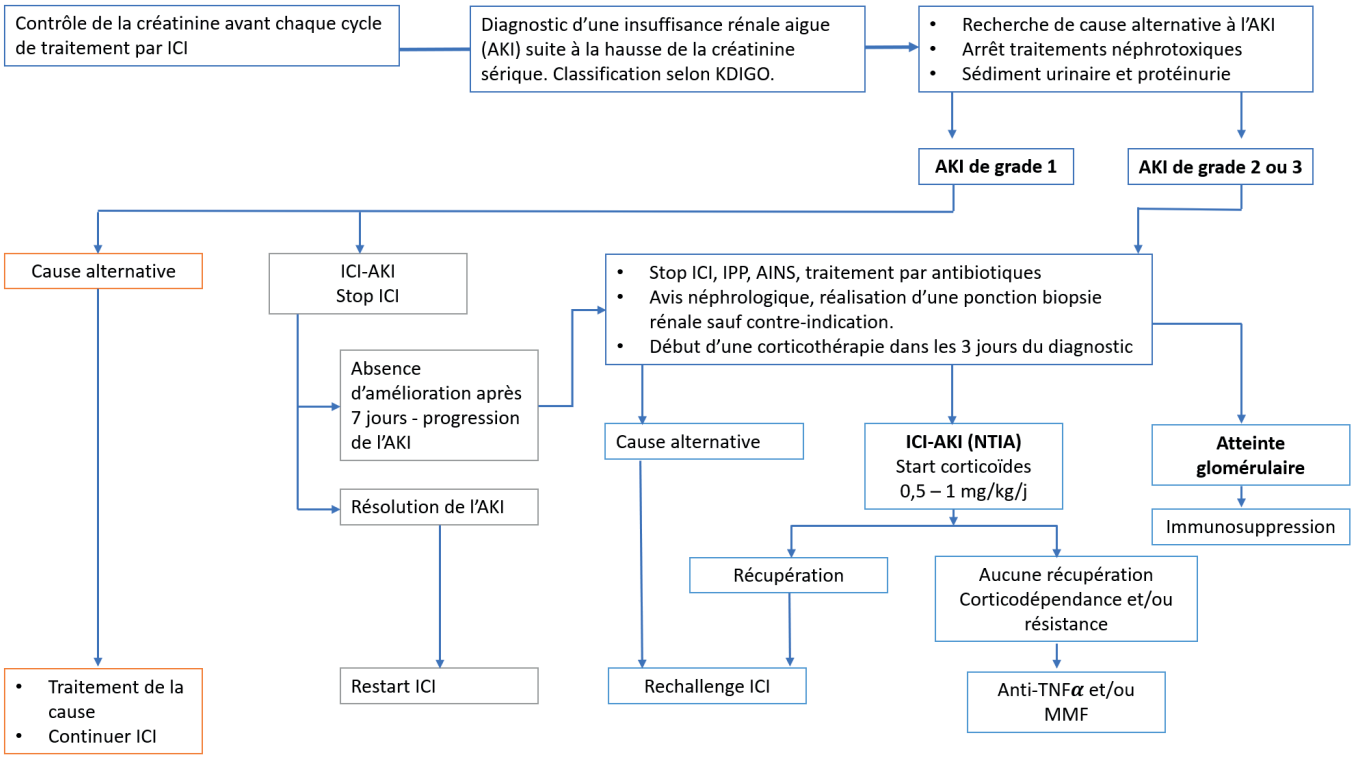
DIAGNOSTIC (FIGURE)

Chaque patient doit bénéficier d'un bilan pré-immunothérapie comprenant la mesure de la créatinine sérique, la protéinurie (rapport protéinurie/créatininurie, ainsi que le rapport albuminurie/créatininurie) et un échantillon urinaire pour analyse microscopique afin de détecter les modifications ultérieures. Nous suggérons de stratifier l'IRA selon la classification KDIGO (tableau 1) plutôt que celle du CTCAE, car cette dernière ne prend pas en compte la créatinine de base, mais seulement la limite supérieure de la normale. Cela pourrait induire en erreur, notamment chez les patients présentant des pathologies oncologiques avec une sarcopénie.

Il n'existe aucun signe clinique spécifique permettant le diagnostic de l'ICI-IRA. La leucocyturie peut être retrouvée dans 80 % des cas, une protéinurie de faible abondance (≥ 0,3 g/g) dans 60 % des cas et une éosinophilie périphérique dans ‹ 10 % des patients[1]. La présence concomitante ou préexistante d'autres irAEs est retrouvée dans 57-87 % des cas, avec majoritairement des atteintes cutanées, colite et/ou encore des hépatites[1,17]. En raison d'une prévalence élevée d'IRA chez les patients traités par ICI, il est important d'exclure les autres causes d'IRA, tels que les causes fonctionnelles, obstructives ou organiques (nécrose tubulaire aiguë, chimiothérapie néphrotoxiques, sepsis, ...) afin de conclure à l'ICI–IRA[17]. Les diagnostics étiologiques dépendant fortement de la présentation clinique, biologique et radiologique, un bilan complet et systématique, repris dans le tableau 2, est nécessaire. Cependant, la biopsie rénale reste le « *gold standard* » pour le diagnostic définitif de l'ICI-IRA et révèle dans 90 % des cas une NTIA[1,10,15,17]. L'infiltrat interstitiel est principalement constitué de cellules T CD4+[21]. Dans les cas graves, des granulomes peuvent se former dans l'interstitium[15]. L'inflammation est souvent décrite comme diffuse ou modérée à sévère et est accompagnée de tubulite[8,15,22]. Chez les patients sous traitement par anti-PD-1, une coloration positive pour le PD-L1 sur les cellules épithéliales tubulaires a été décrite comme en faveur d'une NTIA induite par les ICI, car cette coloration n'a pas été observée chez les patients traités par ICI avec nécrose tubulaire aiguë[23]. En dehors de la NTIA, une variété de maladies glomérulaires a été décrites sous ICI, y compris la glomérulonéphrite pauci-immune, la glomérulopathie à C3, l'amyloïdose et les podocytopathies[4]. Une petite étude composée de 53 patients (9 patients avec ICI-IRA, 24 patients avec IRA d'autres causes et 20 patients traités par ICI sans IRA) a démontré que lorsqu'une TEP-CT F18-FDG de base est disponible, cette technique a une utilité diagnostique pour différencier l'ICI-IRA de l'IRA causée par d'autres étiologies et pourrait offrir une alternative non invasive à la biopsie rénale[24].

FIGURE

Algorithme à suivre devant une insuffisance rénale aiguë dans le contexte d'un traitement par inhibiteurs des points contrôle immunitaire.



AKI : insuffisance rénale aiguë ; ICI : inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ; MMF : mycophenolate mofetil ; NTIA : néphrite tubulo-interstitielle aiguë.

PRISE EN CHARGE (FIGURE)

La majorité des publications, ainsi que les sociétés savantes recommandent l'arrêt du traitement par ICI dès une IRA de grade 1 ainsi que la prescription d'une corticothérapie à partir d'une IRA de grade 2[25,26]. Une grande série rétrospective a montré un meilleur pronostic si la corticothérapie est débutée dans les trois jours après le diagnostic de l'IRA[1]. En pratique, la mise en route d'une corticothérapie doit être initiée sans délai, indépendamment de la réalisation d'une biopsie rénale ou de l'attente des résultats histopathologiques. La dose de corticoïdes recommandée est de 0,5-1 mg/kg/j d'équivalent de prednisone dès une AKI de grade 2. Bien qu'aucune recommandation spécifique ne préconise un traitement initial par voie intraveineuse (IV), nous recommandons l'administration de bolus de corticoïdes IV pendant trois jours en cas d'atteinte rénale de grade 3, conformément aux recommandations de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO)[26]. En général, le traitement par corticostéroïdes est diminué en quatre à six semaines si la fonction rénale s'améliore au cours du suivi. En cas d'échec, la posologie peut être augmentée à 1-2 mg/kg/j[25,26]. Deux études rétrospectives ont comparé une courte durée de corticoïdes (3 semaines) à une longue durée (6 semaines) et n'ont pas observé de différence en termes de récupération rénale[18,27]. Ceci pourrait être une alternative chez les patients à haut risque de complications suite à un traitement par corticoïdes. Il est cependant indispensable d'arrêter tous les traitements pourvoyeur de NTIA et associé à l'ICI-IRA, tels que les IPP, AINS et potentiellement des antibiotiques.

En cas de cortico-résistance ou rechute après un traitement bien conduit, il existe plusieurs alternatives, mais ceci est basé sur peu d'évidences. Classiquement seront proposés le mycophenolate mofetil (MMF)[28], par analogie avec les NTIA cortico-réfractaires ou dépendantes hors ICI, ou les anti-TNFα[29]. L'utilisation d'anti-TNFα est basée sur une série de cas démontrant l'intérêt de la molécule en cas d'échec de corticoïdes[29]. L'utilisation des anti-TNFα semble prometteuse, car plusieurs études ont démontré l'implication d'une signature Th1 et de cellules CD8 cytotoxiques avec sécrétion de cytokines inflammatoires telles que l'IFN-ɣ et le TNFα , tant au niveau sanguin, urinaire que rénal, chez les patients présentant une NTIA sous traitement par ICI[21,30]. Afin de prescrire un traitement par anti-TNFα il est indispensable d'exclure une tuberculose active ou latente. Par ailleurs il existe un risque d'une réactivation de l'hépatite B et une infection active, ainsi qu'une insuffisance cardiaque sévère (NYHA grade III et IV) sont généralement des contre-indications au traitement[31].

L'atteinte glomérulaire sous ICI reste une pathologie rare. Le traitement n'est pas standardisé et, en général, une analogie est faite avec une glomérulopathie en dehors du contexte d'ICI[32].

Tableau 1

Classification de l'insuffisance rénale aiguë selon KDIGO.

Grade	Description
KDIGO grade 1	Augmentation de la créatinine sérique 1,5-1,9 fois par rapport à la créatinine de base en sept jours ou une hausse de la créatinine de plus de ≥ 0,3 mg/dl en 48 h
KDIGO grade 2	Augmentation de la créatinine entre 2-2,9 fois par rapport à la créatinine de base
KDIGO grade 3	Augmentation de la créatinine ≥ 3 fois par rapport à la créatinine de base ou créatinine ≥ 4 mg/dl ou initiation d'épuration extrarénale

Tableau 2

Bilan systématique à faire devant une insuffisance rénale aiguë dans un contexte d'ICI.

Explorations complémentaires	Imagerie rénale : échographie des reins ou CT abdomen non injecté ou PET CT
Bilan biologique	Dans le sang : créatinine, urée, ionogramme (Na-K-Cl-bicarbonates), calcium, phosphore, magnésium, CRP, TSH, numération sanguine. Selon le contexte : EPP, C3, C4, CH50, LDH, haptoglobine, schizocytes Dans les urines : bandelette urinaire, ionogramme urinaire (Na-K-Cl), urée urinaire, EMU, ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire + % d'albumine urinaire si Protéine u/ Créatinine u › 0,5 g/g
Sérologies infectieuses	VIH, VHB, VHC à compléter selon la présentation clinique
Bilan immunologique	Selon l'orientation étiologique : FAN, ENA, anti-ADN natifs, ANCA

CT : *computed tomography* ; CRP : *C reactive protein* ; TSH : *Thyroid-stimulating hormone* ; EPP : électrophorèse des protéines ; LDH : lactate déshydrogénase ; EMU : examen microscopique urinaire ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; FAN : anticorps antinucléaires ; ENA : *extractable nuclear antigens* ; ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

PRONOSTIC

Les taux de réponse complète sont de 40 %, 45 % pour les réponses partielles, et 15 % de non-réponse[17,22]. Les facteurs de bon pronostic incluent l'utilisation concomitante de médicaments tels que les IPP et les AINS, ainsi que le traitement par corticostéroïdes. En revanche, la présence d'une insuffisance rénale chronique préalable ainsi qu'une IRA de grade 3 sont associées à un pronostic défavorable[1].

Dans une méta-analyse de Kanbay *et al.*, le risque de mortalité était plus élevé chez les patients ayant développé une IRA que chez ceux qui n'en ont pas développé (HR = 1,42 ; IC à 95 % de 1,05 à 1,92, P = 0,02 ; hétérogénéité χ^2 = 11,68, I2 = 66 %, P = 0,02). De plus, une tendance vers une meilleure survie a été observée chez ceux présentant une IRA légère par rapport à ceux avec une IRA plus sévère (HR 1,35, IC à 95 % de 0,99 à 1,83, P = 0,05 ; hétérogénéité χ^2 = 0,11, I2 = 0 %, P = 0,74). Enfin, les patients qui n'ont pas récupéré la fonction rénale après l'IRA ont également présenté un risque accru de mortalité (HR 2,93, IC à 95 % de 1,41 à 6,08, P = 0,004 ; hétérogénéité χ^2 = 0,53, I2 = 0 %, P = 0,47)[33]. La haute mortalité décrite dans cette méta-analyse reflète probablement l'arrêt définitif de l'ICI avec un pronostic cancéreux défavorable.

Le pronostic des pathologies glomérulaires sous ICI est sombre. Une revue systémique et méta-analyse de la littérature a inclus 27 études avec 45 cas de maladies glomérulaires sous ICI. Seul 31 % des patients ont eu une récupération rénale complète, 19 % sont restés dépendants de la dialyse et la mortalité atteignait 34 % dans cette population de patients[4].

RÉINTRODUCTION

La décision de réintroduire un ICI doit être prise en concertation avec l'oncologue, le néphrologue et le patient. Les données disponibles sur l'innocuité de cette réintroduction reposent principalement sur deux études rétrospectives. Dans la première étude, 31 des 138 patients ont été réexposés et seulement 7 (23 %) ont développé une rechute rénale dont 5 ont récupéré complètement[22]. Dans la seconde étude, 121 patients sur 429 ont été réexposés à un ICI et 20 (16,5 %) ont développé une rechute rénale, avec une récupération complète chez 12 (60 %) d'entre eux. Certains patients ont été réexposés aux ICI sous faible dose de corticoïdes, sans que cela n'influence significativement le risque de rechute rénale. Ce risque semblait davantage lié à une reprise trop précoce du traitement après la récupération de la fonction rénale[1].

CONCLUSION

L'ICI-IRA est une toxicité rare des ICI, mais probablement sous-diagnostiquée et destinée à augmenter en raison de l'utilisation croissante de ces traitements. La survenue d'une toxicité rénale impacte non seulement la survie globale, mais aussi les choix thérapeutiques. La NTIA est la complication rénale la plus fréquemment rencontrée et la biopsie rénale demeure l'examen de référence pour établir le diagnostic, ainsi que pour évaluer le pronostic et guider les décisions thérapeutiques ultérieures.

La prise en charge repose sur l'arrêt des ICI et la prescription de corticoïdes pendant au moins trois semaines, en plus de l'arrêt des traitements associés à l'ICI-IRA tels que les AINS et les IPP. Un rechallenge doit être discuté de manière multidisciplinaire, mais il peut être envisagé dans le contexte d'une récupération rénale et en cas de nécessité sur le plan oncologique.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, *et al.* Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2021;9(10):e003467. doi:10.1136/jitc-2021-003467
2. Isik B, Alexander MP, Manohar S, Vaughan L, Kottschade L, Markovic S *et al.* Biomarkers, Clinical Features, and Rechallenge for Immune Checkpoint Inhibitor Renal Immune-Related Adverse Events. Kidney Int Rep. 2021;6(4):1022-31. doi:10.1016/j.ekir.2021.01.013
3. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, Avila-Casado C, Ragobar C, Chan C *et al.* Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. J Immunother Cancer. 2020;8(1):e000467. doi:10.1136/jitc-2019-000467
4. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhwani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T *et al.* A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Glomerular Disease. Kidney Int Rep. 2021;6(1):66-77. doi:10.1016/j.ekir.2020.10.002
5. Seethapathy H, Rusibamayila N, Chute DF, Lee M, Strohbehn I, Zubiri L, *et al.* Hyponatremia and other electrolyte abnormalities in patients receiving immune checkpoint inhibitors. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(12):2241-7. doi:10.1093/ndt/gfaa272
6. Baker ML, Yamamoto Y, Perazella MA, Dizman N, Shirali AC, Hafez N, *et al.* Mortality after acute kidney injury and acute interstitial nephritis in patients prescribed immune checkpoint inhibitor therapy. J Immunother Cancer. 2022;10(3):e004421. doi:10.1136/jitc-2021-004421
7. Barbir EB, Kitchlu A, Herrmann SM. Immune checkpoint inhibitor–associated nephritis—treatment standard. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(11):1785-98. doi:10.1093/ndt/gfae184
8. Herrmann SM, Abudayyeh A, Gupta S, Gudsoorkar P, Klomjit N, Motwani SS, *et al.* Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor–associated nephrotoxicity: a position statement from the American Society of Onco-nephrology. Kidney Int. 2025;107(1):21-32. doi:10.1016/j.kint.2024.09.017
9. Kitchlu A, Jhaveri KD, Sprangers B, Yanagita M, Wanchoo R. Immune checkpoint inhibitor use in patients with end-stage kidney disease: an analysis of reported cases and literature review Clin Kidney J. 2021;14(9):2012-22. doi:10.1093/ckj/sfab090
10. Sprangers B, Leaf DE, Porta C, Soler MJ, Perazella MA. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2022;18(12):794-805. doi:10.1038/s41581-022-00630-8
11. Waeckerle-Men Y, Starke A, Wuthrich RP. PD-L1 partially protects renal tubular epithelial cells from the attack of CD8+cytotoxic T cells. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(6):1527-36. doi:10.1093/ndt/gfl818
12. Schoop R. Suppressed T-cell activation by IFN- -induced expression of PD-L1 on renal tubular epithelial cells. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(11):2713-20. doi:10.1093/ndt/gfh423
13. Lim SY, Lee JH, Gide TN, Menzies AM, Guminski A, Carlino MS, *et al.* Circulating Cytokines Predict Immune-Related Toxicity in Melanoma Patients Receiving Anti-PD-1–Based Immunotherapy. Clin Cancer Res. 2019;25(5):1557-63. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2795
14. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? Kidney Int. 2020;97(1):62-74. doi:10.1016/j.kint.2019.07.022
15. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney Int. 2016;90(3):638-47. doi:10.1016/j.kint.2016.04.008
16. Abdelrahim M, Mamlouk O, Lin H, Lin J, Page V, Abdel-Wahab N *et al.* Incidence, predictors, and survival impact of acute kidney injury in patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors: a 10-year single-institution analysis. OncoImmunology. 2021;10(1):1927313. doi:10.1080/2162402X.2021.1927313
17. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohbehn I, *et al.* The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(12):1692-700. doi:10.2215/CJN.00990119
18. Gupta S, Garcia-Carro C, Prosek JM, Glezerman I, Herrmann SM, Garcia P, *et al.* Shorter versus longer corticosteroid duration and recurrent immune checkpoint inhibitor-associated AKI. J Immunother Cancer. 2022;10(9):e005646. doi:10.1136/jitc-2022-005646
19. Abdel-Rahman O. Association Between PD-L1 Inhibitor, Tumor Site and Adverse Events of Potential Immune Etiology Within the US FDA Adverse Event Reporting System. Immunotherapy. 2021;13(17):1407-17. doi:10.2217/imt-2021-0068
20. Chen P, Zhu J, Xu Y, Huang Q, Su J, Gao Z, *et al.* Risk factors of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury: evidence from clinical studies and FDA pharmacovigilance database. BMC Nephrol. 2023;24(1):107. doi:10.1186/s12882-023-03171-9
21. Farooqui N, Zaidi M, Vaughan L, McKee TD, Ahsan E, Pavelko KD, *et al.* Cytokines and Immune Cell Phenotype in Acute Kidney Injury Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. Kidney Int Rep. 2023;8(3):628-41. doi:10.1016/j.ekir.2022.11.020

22. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, *et al.* Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated AKI: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol. 2020;31(2):435-46. doi:10.1681/ASN.2019070676
23. Cassol C, Satoskar A, Lozanski G, Rovin B, Hebert L, Nadasdy T, *et al.* Anti–PD-1 Immunotherapy May Induce Interstitial Nephritis With Increased Tubular Epithelial Expression of PD-L1. Kidney Int Rep. 2019;4(8):1152-60. doi:10.1016/j.ekir.2019.06.001
24. Gupta S, Green-Lingren O, Bhimaniya S, Krokhmal A, Jacene H, Ostermann M, *et al.* F18-FDG PET imaging as a diagnostic tool for immune checkpoint inhibitor–associated acute kidney injury. J Clin Invest. 2024;134(18):e182275. doi:10.1172/JCI182275
25. Perazella MA, Sprangers B. Checkpoint inhibitor therapy-associated acute kidney injury: time to move on to evidence-based recommendations. Clin Kidney J. 2021;14(5):1301-6. doi:10.1093/ckj/sfab052
26. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(12):1217-38. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.001
27. Lee MD, Seethapathy H, Strohbehn IA, Zhao SH, Boland GM, Fadden R, *et al.* Rapid corticosteroid taper versus standard of care for immune checkpoint inhibitor induced nephritis: a single-center retrospective cohort study. J Immunother Cancer. 2021;9(4):e002292. doi:10.1136/jitc-2020-002292
28. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, Abdelrahim M, Glass WF, Tchakarov A, *et al.* Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. J Immunother Cancer. 2019;7(1):2. doi:10.1186/s40425-018-0478-8
29. Lin JS, Mamlouk O, Selamet U, Tchakarov A, Glass WF, Sheth RA, *et al.* Infliximab for the treatment of patients with checkpoint inhibitor associated acute tubular interstitial nephritis. OncoImmunology. 2021;10(1):1877415. doi:10.1080/2162402X.2021.1877415
30. Singh S, Long JP, Tchakarov A, Dong Y, Yee C, Lin JS. Tertiary lymphoid structure signatures are associated with immune checkpoint inhibitor related acute interstitial nephritis. JCI Insight. Published online December 1, 2022. doi:10.1172/jci.insight.165108
31. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, *et al.* Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. Dan Med J. 2012;59(7):C4480.
32. He X, Liu F, Jin Y, Fu H, Mao J. Glomerular diseases after immune checkpoint inhibitors use: What do We know so far? Ren Fail. 2022;44(1):2046-2055. doi:10.1080/0886022X.2022.2147439.
33. Kanbay M, Copur S, Siriopol D, Yildiz AB, Berkkan M, Popa R, *et al.* The association between acute kidney injury and outcomes in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Kidney J. 2023;16(5):817-26. doi:10.1093/ckj/sfac194

AUTEUR CORRESPONDANT :

T. VAN MEERHAEGHE
H.U.B - Hôpital Erasme
Département de Néphrologie, Dialyse et Transplantation
Route de Lennik, 808 à 1070 Bruxelles
E-mail : tess.vanmeerhaeghe@hubruxelles.be

Inhibiteurs de points de contrôle immunologiques et complications rhumatologiques

Immune checkpoint inhibitors and rheumatological complications

RASPÉ J.[1], WOLFF L.[2,3], ILZKOVITZ M.[2,3] et CHÉRIF M.Y.[1]

[1]Service de Rhumatologie, Hôpitaux universitaires de Bruxelles (H.U.B) - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Service de Médecine interne, Hôpitaux universitaires de Bruxelles (H.U.B), Université libre de Bruxelles (ULB)

[3]Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités , Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers en stimulant la réponse immunitaire antitumorale. Toutefois, leur utilisation peut être associée à des effets indésirables immuno-médiés (irAEs) dont les manifestations rhumatologiques (Rh-irAEs). Les arthrites immuno-médiées surviennent dans 5 % des patients traités par ICI, avec des présentations cliniques variées, allant de la mono-arthrite à des présentations cliniques proches de la polyarthrite rhumatoïde. De plus en plus de facteurs de risque sont incriminés dans la genèse des irAEs. Ces derniers peuvent être inhérents aux patients comme la préexistence d'un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC), le tabagisme, le bagage génétique, le microbiote, etc. , ou propre à l'immunothérapie *per se*. Le diagnostic repose sur un interrogatoire et un examen clinique approfondi, appuyés par un bilan biologique et iconographique. La prise en charge dépend de la sévérité des irAEs et repose sur l'utilisation d'AINS, de corticostéroïdes, parfois associés à des agents anti-rhumatismaux (DMARDs) conventionnels ou biologiques. À ce jour, aucune preuve solide ne permet d'étayer l'effet délétère de ces agents sur l'immunité anti-tumoral. Parfois, en fonction de la sévérité des Rh-irAEs, la mise en pause de l'ICI, voire son arrêt, s'impose. La gestion des ICI nécessite une prise en charge spécialisée multidisciplinaire tenant compte de la balance bénéfice-risque centrée sur le patient. Jusqu'à une moitié des patients présentent des symptômes persistants et chroniques à l'arrêt l'immunothérapie, nécessitant un suivi prolongé.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 54-60

Doi : 10.30637/2026.25-108

Mots-clés : immunotoxicités articulaires, inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, arthrite, événements indésirables immuno-médiés rhumatologiques

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have revolutionized the management of many cancers by enhancing the antitumor immune response. However, their use can be associated with immune-related adverse events (irAEs), including rheumatologic manifestations (Rh-irAEs) such as arthritis. Immune-mediated arthritis occurs in approximately 5% of patients treated with ICIs, presenting with a wide range of clinical patterns, from monoarthritis to forms resembling rheumatoid arthritis. An increasing number of risk factors are implicated in the development of irAEs that can be patient-related, such as preexisting chronic inflammatory rheumatic diseases, smoking, genetic background, microbiota, etc., or related to the immunotherapy itself. Diagnosis relies on a thorough clinical history and examination, supported by biological and imaging assessments. Management depends on the severity of the condition and typically involves nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, and sometimes conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). To date, there is no solid evidence to support the deleterious effect of these agents on anti-tumor immunity. In some cases, depending on the severity of the Rh-irAEs, temporary suspension or permanent discontinuation of the ICI may be necessary. The management of ICIs requires specialized multidisciplinary care that carefully balances risks and benefits with a patient-centered approach. Up to half of the patients may experience persistent or chronic symptoms even after discontinuation of immunotherapy, thus requiring long-term follow-up.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 54-60

Doi : 10.30637/2026.25-108

Keywords : immunemediated joint toxicity, immune checkpoint inhibitors, arthritis, rheumatic immune related adverse events

INTRODUCTION

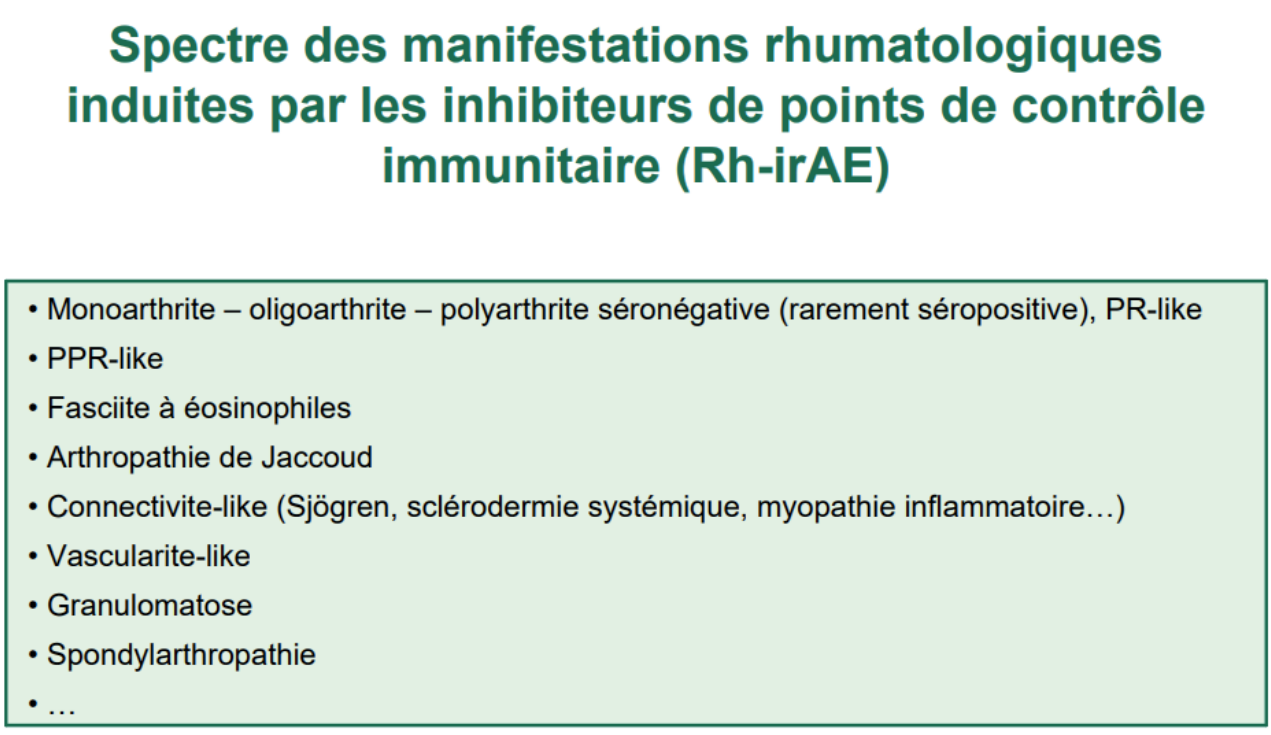
Bien que le concept d'immunothérapie dans la gestion du cancer soit loin d'être neuf (travaux de James Allison et Tasuku Honjo)[1], les anticorps monoclonaux inhibant les points de contrôle immunologiques (ICI) ont transformé le paysage thérapeutique de nombreux cancers et à tous les stades. Ces agents ciblent des protéines régulatrices de la réponse immunitaire telles que CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), PD-1 (*programmed death-1*) et son ligand PD-L1, favorisant une activation prolongée des lymphocytes T et participant ainsi à restaurer l'immunité antitumorale. Toutefois, ces processus peuvent se compliquer d'effets secondaires inflammatoires ou de type auto-immun, décrits sous le nom d'évènements indésirables liés à l'immunité (*immune-related Adverse Events, irAEs*). Bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas entièrement compris, la génération de néo-antigènes carcinologiques, l'activation aberrante des cellules T cytotoxiques, la production accrue d'auto-anticorps, le mimétisme moléculaire, la production de cytokines inflammatoires, l'inflammation médiée par le complément et la dysfonction des cellules T régulatrices participent à l'immunopathologie des irAEs. Ces effets secondaires peuvent affecter virtuellement n'importe quel organe, y compris le système locomoteur. Leur présence est en général associée à un meilleur pronostic oncologique[2]. Ce travail se concentre sur la définition des irAEs rhumatologiques (Rh-irAEs), aux facteurs de risque associés à leur développement, au diagnostic et à leur prise en charge générale ; en tenant compte des potentiels cas de rhumatismes inflammatoire chronique (RIC) associés.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET SPECTRE CLINIQUE

Les Rh-irAEs sont parmi les plus fréquents, concernant jusqu'à 5 à 10 % des patients sous ICI. Le spectre de leur atteinte (ab)articulaire est large comprenant entre autres l'arthralgie, la poussée d'arthrose, la mono-, oligo-, polyarthrite, l'enthésite, l'arthropathie de Jaccoud, … La présentation la plus fréquente des Rh-irAEs est de type polyarthrite ou de pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR)[2]. Parallèlement, d'autres manifestations rhumatismales inflammatoires articulaires et extra-articulaires sont décrites à des degrés de fréquence variable (figure 1). Ces rhumatismes induits peuvent mimer de véritables RICs, comprenant connectivite, vascularite, spondylarthropathie, sarcoïdose, … mais s'en distinguent généralement. Il existe parallèlement de plus en plus de preuves associant ostéopathie fragilisante et irAEs[3].

FIGURE 1

Spectre des Rh-irAEs.



PR : polyarthrite rhumatoïde ; PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélique.

FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque de développement de Rh-irAEs dépendent entre autres des caractéristiques de l'immunothérapie utilisée et du patient.

D'une part, ces effets secondaires sont décrits à l'utilisation des anti-CTLA-4 et anti-PD-(L)1 mais leur fréquence est plus importante lorsqu'ils sont combinés (combothérapie). Les anti-CTLA-4 sont volontiers associés à des formes polyarticulaires symétriques et les anti-PD-(L)1 à des formes oligoarticulaires ou enthésitiques. Les combothérapies sont associées à plus d'atteinte polyarticulaire, plus fréquemment érosive et parfois plus difficile à traiter. La majorité des Rh-irAEs se développent endéans les 2 à 6 premiers mois de traitement mais une durée prolongée de l'immunothérapie majore ce risque[2].

D'autre part, des facteurs de risques de développement de Rh-irAEs inhérents au patient ont été décrits comme l'obésité et le tabagisme actif. D'autres pistes pourraient trouver une influence dans leur genèse. En effet, à la lumière des RIC (polyarthrite rhumatoïde (PR), lupus érythémateux systémique (LES), syndrome de Sjögren (SS), ...), des facteurs génétiques influencent probablement leur développement et il serait intéressant d'examiner ultérieurement si cette base génétique se superpose avec celle des RIC classiques[4]. D'un point de vue biologique, la présence de facteurs antinucléaires (FAN), préalablement à l'immunothérapie et sans traduction clinique, pourrait également constituer un facteur de risque, mais ces résultats restent à confirmer[4,5]. *A contrario*, bien que le vieillissement lui-même soit associé à un ensemble d'altérations immunitaires (concept d'immunosénescence inflammatoire) et sachant le risque croissant d'auto-immunité avec l'âge pour de nombreuses affections dont la PR, l'âge ne semble pas être un facteur de risque significatif pour les développement de Rh-irAEs[7].

DIAGNOSTIC

Chez un patient atteint de cancer avancé, il est impératif d'éliminer un rhumatisme paranéoplasique, une poussée de RIC préexistant et une lésion métastatique comme diagnostic différentiel d'un Rh-irAE, notamment, en cas d'atteinte très localisée et/ou d'absence de réponse au traitement habituel.

En cas de suspicion de Rh-irAE, l'anamnèse doit préciser le type de douleur et l'organe susceptible d'être affecté (myalgie, arthralgie ou douleur d'origine abarticulaire, neuropathique, osseuse, ...). En cas d'arthralgie, il est essentiel de définir son caractère inflammatoire ; c'est-à-dire si l'arthralgie est accompagnée d'une tuméfaction articulaire, si la douleur s'amende préférentiellement à l'activité et est à prédominance matinale, en cas de réveil nocturne douloureux ou si elle est accompagnée d'une importante raideur matinale et améliorée par la mise en mouvement de l'articulation. Une anamnèse systématique complète et rigoureuse, dont les antécédents de santé et les facteurs de risque d'irAEs, est nécessaire. L'examen clinique approfondi articulaire (mobilité active, passive et contrariée, tuméfaction articulaire, impotence fonctionnelle, ...) et extra-articulaire (état général, examen cutanéo-muqueux, syndrome sec, faiblesse musculaire, asymétrie tensionnelle, livedo, purpura, uvéite, ...) sera réalisé. Il convient de coter l'atteinte rhumatologique selon le système de gradation du CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) et d'évaluer l'index d'activité de l'irAE, de la douleur (EVA) et de la répercussion fonctionnelle (HAQ), au diagnostic et lors du suivi.

Le bilan biologique comporte au minimum une numération formule sanguine (NFS), un taux de vitesse de sédimentation (VS) et de C-réactive protéine (CRP), le taux de créatine kinase (CK), une fonction rénale, hépatique et thyroïdienne, et un bilan auto-immun (facteurs antinucléaires (FAN), facteur rhumatoïde (FR), et des anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA)). A ce jour, il n'y a par ailleurs pas de place pour le screening auto-immun systématique avant l'initiation d'une immunothérapie[8].

Un bilan iconographique s'impose également, dont *a minima* radiographique (métastase, érosion, arthrose, arthrite microcristalline, ...) et échographique. D'autres investigations iconographiques supplémentaires peuvent être envisagées en fonction du contexte clinique (IRM, PET-CT, échographie vasculaire, CT-dual energy, ...).

En cas de tuméfaction articulaire, on veillera si possible à réaliser une arthrocentèse dont l'analyse du liquide articulaire est essentielle pour l'orientation diagnostique et afin d'exclure tout processus infectieux (principalement en cas de mono-, oligoarthrite aiguë). Une composition cellulaire inflammatoire (globules blancs › 2.000/L) est généralement retrouvée en cas d'arthrite immuno-médiée. L'analyse des cristaux (cristaux d'urate monosodique dans la goutte, cristaux de pyrophosphate de calcium pour la pseudogoutte, ...) participe au diagnostic différentiel bien que leur présence ne soit pas suffisante pour orienter complètement le diagnostic.

En cas de symptomatologie rhumatismale au décours d'une immunothérapie et en fonction du bilan, une hypothèse de travail sera alors adoptée : métastase, arthralgie sans caractère inflammatoire, poussée aiguë d'arthrose médiée par l'immunothérapie, Rh-irAE articulaire (mono-, oligo-, polyarthrite (PR-like, APso-like, PPR-like...)), ou extra-articulaire (sarcoïdose-like, connectivite-like, vascularite induite, ...), syndrome paranéoplasique rhumatologique (RS3PE, ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique, ...).

L'arthrite immuno-médiée est décrite jusqu'à 5 % des cas et représente le Rh-irAE le plus fréquent. Comme précédemment dit, les Rh-irAEs peuvent mimer des RIC mais ne répondent souvent pas entièrement aux critères de classification. Ainsi, nous y faisons suivre le suffixe « -like » lorsque évoqués. Le phénotype d'atteinte articulaire le plus fréquemment retrouvé est

à type de PR ou PPR-like. Un syndrome inflammatoire est inconstamment retrouvé au diagnostic et le bilan auto-immun est souvent négatif ou aspécifique. Les myosites immuno-médiées, vasculites, LES-like, SS-like, sclérodermie-like sont décrits mais de façon beaucoup plus rare (< 1 % des cas). Ces dernières expriment des différences notables avec leur phénotype classique. A titre d'exemple, en cas de sialadénite immuno-médiée, l'infiltrat lymphocytaire mis en évidence en immunohistochimie sera majoritairement de type lymphocytaire T et avec peu de lymphocytes B CD20+ en comparaison avec le SS primaire. Un autre exemple est celui de l'association myosite - syndrome myasthéniforme se compliquant parfois de myocardite de pronostic redoutable. On n'oubliera pas d'insister sur la proportion importante de patients présentant une authentique vascularite en l'absence d'élévation de la CRP[2,5].

PRISE EN CHARGE

Rh-irAE

La prise en charge des Rh-irAEs repose sur une stratégie adaptée à la sévérité des symptômes, à la réponse au traitement initial et requiert donc une collaboration étroite entre rhumatologue et oncologue. La première étape consiste à orienter le diagnostic et évaluer la sévérité des symptômes rhumatologiques, en tenant compte de l'intensité de la douleur, de l'inflammation, de la limitation fonctionnelle et de l'impact sur la qualité de vie du patient. Ces effets secondaires sont classés en différents grades de sévérité, selon la classification CTCAE en vigueur[9]. Il est important de souligner que la présence de dommages articulaires de type érosions sont considérés comme un grade III, qu'importe la symptomatologie[10].

En fonction du type d'irAE et de sa sévérité, une prise en charge adaptée sera envisagée dont l'évaluation du maintien de l'immunothérapie, en sachant que, *a contrario* des RICs classiques, la rémission n'est pas nécessairement l'objectif car le maintien d'une immunothérapie efficace peut être prioritaire[11]. Concernant le traitement d'effets secondaires articulaires purs, le recours aux antalgiques de palier 1 est indiqué sans retrait de l'immunothérapie en cas d'atteinte légère. En cas de réponse insuffisante, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être ajoutés au traitement, en préférant les COX2 sélectif pour le long court comme le céléxocib ou l'entérocoxib. Le patient pourrait être référé en rhumatologie dans un deuxième temps si les symptômes persistent plus de 4 à 6 semaines[12]. En cas de grade ≥ 2, une évaluation par un rhumatologue s'impose. L'utilisation de corticostéroïdes est généralement indiquée à la dose la plus faible possible, dépendant du grade CTCAE, et l'immunothérapie peut parfois être interrompue. La réintroduction de l'ICI peut être envisagée, une fois le contrôle clinique obtenu. Toutefois, les données actuelles suggèrent qu'environ 50 % des patients présentent une récidive ou une exacerbation d'une arthrite immuno-médiée après le rechallenge, soulignant la nécessité d'une évaluation rigoureuse et d'une surveillance rapprochée[13]. En cas de persistance des symptômes ou à visée d'épargne corticoïde, l'addition d'un agent anti-rhumatismal (*conventional synthetic* ou *biological Disease Modifying Anti-Rheumatic drug* (csDMARD ou bDMARD)) peut être envisagée. Pour un grade plus important, le recours à la corticothérapie est systématique, en combinaison avec un csDMARD (Méthotrexate (MTX), Léflunomide (LFN), Salazopyrine (SZ), Hydroxychloroquine (HC), ...) ou un bDMARD (anti-TNFα, anti-IL6R, ...) et l'immunothérapie est généralement interrompue. Selon l'évolution une escalade/désescalade thérapeutique sera envisagée (figure 2)[11].

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation concomitante d'ICI et de DMARDs sont de plus en plus documentées malgré les inquiétudes initiales concernant une éventuelle diminution de l'efficacité de l'immunothérapie. Leur utilisation semble aujourd'hui relativement rassurante et est recommandée selon plusieurs sociétés savantes ; typiquement en cas d'évolution défavorable sous corticostéroïdes, en guise de cortico-épargnant, ou selon la sévérité du Rh-irAE. Toutefois, de plus larges études prospectives et idéalement randomisées sont nécessaires afin de confirmer ces observations[14,15].

Une approche non pharmacologique est parallèlement recommandée avec l'optimisation de l'hygiène et des habitudes de vie (lutte contre l'obésité, le tabagisme, ...), ainsi que de la kinésithérapie et une réhabilitation musculosquelettique.

Le devenir clinique et la trajectoire évolutive des patients atteints d'arthrite inflammatoire secondaire aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire demeurent encore imparfaitement éclairés. En effet, parmi l'ensemble des irAEs, les arthrites apparaissent comme l'une des manifestations les plus susceptibles d'évoluer vers une forme chronique après l'arrêt de l'ICI[5,16]. Près d'un patient sur cinq dans une cohorte de 73 patients présentait une atteinte articulaire chronique après un an de suivi, ces derniers étant majoritairement hommes et présentant un phénotype de polyarthrite rhumatoïde-like[17]. Dans la cohorte de Cappelli *et al.*, une persistance des symptômes articulaires à plus de 3 mois de l'arrêt de l'immunothérapie était notée chez 85,7 % des patients dont 100 % en cas d'immunothérapie combinée[18]. Une récente étude du registre canadien Canrio, incluant des patients adultes atteints de cancer traités par immunothérapie (antiCTLA-4, antiPD-1 ou antiPD-L1), a mis en évidence qu'une atteinte articulaire inflammatoire chronique, définie comme une persistance des symptômes articulaires à 3 mois de l'arrêt de l'ICI, concernait 87 % de leurs patients qui présentaient plus fréquemment une forme polyarticulaire[19]. Il est intéressant de noter que la survie sans progression oncologique était plus importante dans ce groupe que dans les formes articulaires aiguës. Ces observations doivent être connues des

oncologues et rhumatologues et justifient la mise en place d'un suivi spécialisé prolongé. Plusieurs interrogations restent néanmoins en suspens dont la mise en évidence des facteurs prédicteurs d'évolution vers la chronicité.

Rhumatisme inflammatoire chronique préexistant et immunothérapie

Les patients souffrant de RIC préexistant ont été largement exclus des essais cliniques en raison du risque théorique d'aggravation de la pathologie dysimmune. En effet, sur base de plusieurs observations et séries de cas, l'immunothérapie représente un important risque de poussée, dont l'estimation dépend de la maladie sous-jacente. On le décrit jusqu'à 50 % en cas de PR, PPR et APso, alors qu'il est moins fréquent en cas de sarcoïdose ou de spondylarthropathie[2].

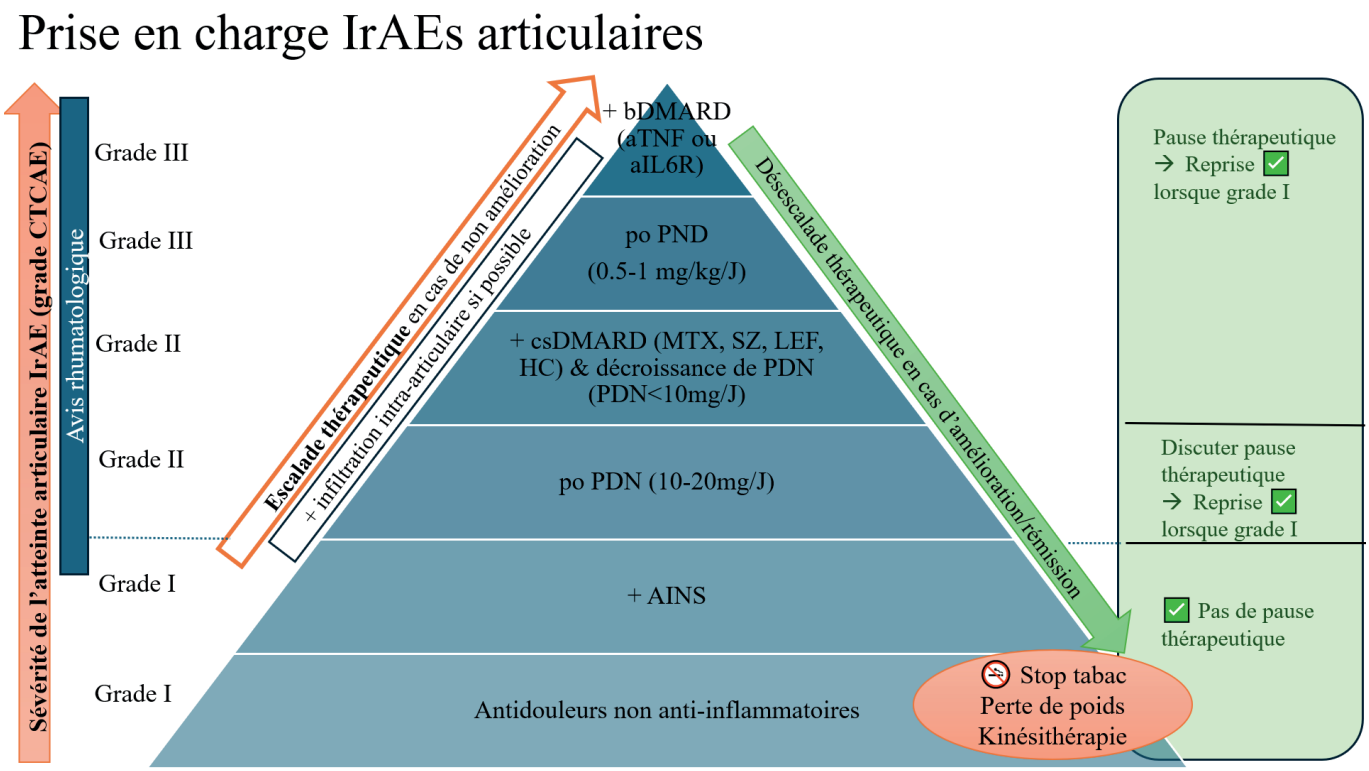
Ce risque paraît être plus important en l'absence d'immunosuppresseur basal et en cas de maladie peu active/inactive à l'instauration de l'immunothérapie[20].

La présence d'un RIC ne représente pas une contre-indication *per se* à l'immunothérapie, mais le patient doit être informé du risque de poussée et le rhumatologue de l'initiation de ce traitement afin de superviser au mieux le suivi du patient. Actuellement, il n'y a pas de place au traitement préventif avant initiation de l'ICI et le régime immunosuppresseur basal doit être revu et maintenu à la dose la plus faible possible (dont une corticothérapie ‹ 10 mg équivalent prednisone)[9,11]. Au vu des mécanismes d'action et des effets secondaires induits présumés, la prudence voudrait de ne pas initier d'Abatacept (agoniste CTLA-4) ou de JAK inhibiteurs chez certains patients[5,8].

En cas de poussée du RIC sous immunothérapie, l'ICI pourra être continué dans une majorité des cas[20]. En l'absence de recommandation claire et au regard des séries de cas disponibles dans la littérature, la plupart des poussées sont gérées avec des glucocorticoïdes, parfois avec des csDMARDs (HC, MTX, SZ ; seul ou en association) voire des agents biologiques comme les inhibiteurs du TNFα ou les anti-IL6R.

FIGURE 1

Algorithme pyramidal de prise en charge des Rh-IrAE de type articulaire basé sur les recommandations de l'Alliance européenne des Associations de Rhumatologie (EULAR)[11] et de la Société européenne de la Médecine oncologique (ESMO)[21].



aIL6R : anti-interleukine 6 récepteur ; AINS : Anti-Inflammatoires non stéroïdien ; aTNF : anti Tumor Necrosis Factor α ; AVQ : activités de la vie quotidienne ; bDMARD : biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug ; csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug ; GC : glucocorticoids ; HC : Hydroxychloroquine ; LEF : Léflunomide ; MTX : Méthotrexate ; PDN : prednisone ; SZ : Salazopyrine.

CONCLUSION

Environ 5 à 10 % des patients traités par ICI développent des Rh-irAEs dont le spectre est large, hétérogène, souvent chronique, et de phénotype proche des RIC classiques. L'existence d'une maladie rhumatismale préexistante chez un patient éligible à une immunothérapie ne contre-indique pas systématiquement leur utilisation mais peut nécessiter l'adaptation du traitement immunosuppresseur de fond et comporte un risque accru de poussée de la pathologie. Certains facteurs de risque du développement des Rh-irAEs sont envisagés comme ayant un rôle causal, ce qui pourrait ouvrir la voie à une approche médicale plus personnalisée. La prise en charge des Rh-irAEs nécessite une collaboration étroite entre le rhumatologue, l'oncologue et le patient, et repose sur une approche non-pharmacologique et pharmacologique dont l'utilisation d'antalgique, de glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dobosz P, Dzieciątkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2019;10:2965.
2. Dang QM, Watanabe R, Shiomi M, Fukumoto K, Nobashi TW, Okano T, *et al.* Rheumatic Immune-Related Adverse Events due to Immune Checkpoint Inhibitors—A 2023 Update. Int J Mol Sci [Internet]. janv 2023 [cité 16 mars 2025];24(6):5643. Disponible sur: https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5643
3. Elsayed M, Ye C. Osteoporotic fractures: an unrecognized adverse event of immune checkpoint inhibitors? J Immunother Cancer [Internet]. juill 2024 [cité 31 déc 2024];12(7):e009309. Disponible sur: https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2024-009309
4. Les I, Martínez M, Pérez-Francisco I, Cabero M, Teijeira L, Arrazubi V, *et al.* Predictive Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immune-Related Adverse Events. Cancers [Internet]. 6 mars 2023 [cité 22 mars 2025];15(5):1629. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10000735/
5. Reynolds G. Rheumatic complications of checkpoint inhibitors: Lessons from autoimmunity. Immunol Rev [Internet]. 1 sept 2023 [cité 24 mars 2025];318(1):51-60. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.13242
6. Kiousi DE, Kouroutzidou AZ, Neanidis K, Karavanis E, Matthaios D, Pappa A, *et al.* The Role of the Gut Microbiome in Cancer Immunotherapy: Current Knowledge and Future Directions. Cancers. 2023;15(7):2101.
7. Samani A, Zhang S, Spiers L, Suwaidan AA, Merrick S, Tippu Z, *et al.* Impact of age on the toxicity of immune checkpoint inhibition. J Immunother Cancer [Internet]. 1 oct 2020 [cité 24 mars 2025];8(2):e000871. Disponible sur: https://jitc.bmj.com/content/8/2/e000871
8. Sebbag E, Lauper K, Molina-Collada J, Aletaha D, Askling J, Gente K *et al.* 2024 EULAR points to consider on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. Ann Rheum Dis. 2024:ard-2024-225982. doi: 10.1136/ard-2024-225982. .
9. National Cancer Institute Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 Available at https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm Published 2017. Accessed October 15, 2021
10. Chan KK, Bass AR. Monitoring and Management of the Patient with Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Inflammatory Arthritis: Current Perspectives. J Inflamm Res [Internet]. 25 mai 2022 [cité 25 mars 2025];15:3105-18. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9148583/
11. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, *et al.* EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis. 2021;80(1):36-48.
12. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39(36):4073-126
13. Ladouceur A, Barnetche T, Mouterde G, Tison A, Bitoun S, Prey S, *et al.* Immune checkpoint inhibitor rechallenge in patients who previously experienced immune-related inflammatory arthritis: a multicentre observational study. RMD Open. 2023;9(4):e003795.
14. Bruera S, Suarez-Almazor ME. The effects of glucocorticoids and immunosuppressants on cancer outcomes in checkpoint inhibitor therapy. Front Oncol [Internet]. 23 août 2022 [cité 24 mars 2025];12:928390. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9445222/
15. Bass AR, Abdel-Wahab N, Reid PD, Sparks JA, Calabrese C, Jannat-Khah DP, *et al.* Comparative safety and effectiveness of TNF inhibitors, IL6 inhibitors and methotrexate for the treatment of immune checkpoint inhibitor-associated arthritis. Ann Rheum Dis [Internet]. 1 juill 2023 [cité 16 mars 2025];82(7):920-6. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000349672400400X
16. Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, Le D, Lipson EJ, Naidoo J, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. Ann Rheum Dis [Internet]. mars 2020 [cité 16 mars 2025];79(3):332-8. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7031780/
17. Gómez-Puerta JA, Lobo-Prat D, Perez-García C, Ponce A, Frade-sosa B, Millán Arciniegas AM, *et al.* Clinical Patterns and Follow-Up of Inflammatory Arthritis and Other Immune-Related Adverse Events Induced by Checkpoint Inhibitors. A Multicenter Study. Front Med [Internet]. 15 juin 2022 [cité 21 avr 2025];9:888377. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9240301/
18. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, Le DT, Lipson EJ, Naidoo J *et al.* Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(3):553-57. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.011.

19. Ladouceur A, Jamal S, Saltman A, Himmel M, Hudson M, Pope J *et al.* Chronicity of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Inflammatory Arthritis After Immunotherapy Discontinuation: Results From the Canadian Research Group of Rheumatology in Immuno-Oncology Database. ACR Open Rheumatol. 2025;7(2):e70002. doi: 10.1002/acr2.70002. .

20. Wu C, Zhong L, Wu Q, Lin S, Xie X. The Safety and Efficacy of Immune-Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases. Immunotherapy [Internet]. 1 avr 2021 [cité 24 mars 2025]; Disponible sur: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2217/imt-2020-0230

21. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 1 déc 2022 [cité 28 déc 2024];33(12):1217-38. Disponible sur: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04187-4/fulltext

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. Y. CHÉRIF
H.U.B -Hôpital Erasme
Service de Rhumatologie
Route de Lennik, 808 – 1070 Bruxelles
E-mail : mohammad.cherif@hubruxelles.be

Myotoxicité liée aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Immune checkpoint inhibitors myotoxicity

BAUDELET L[1], WOLFF L.[1], CASALINO G.[2], MEERT A.-P.[1] et ILZKOVITZ M.[1]

[1]Service de Médecine interne, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Service de Cardiologie, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La myotoxicité (MYOtox) induite par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire est un effet indésirable immuno-médié rare mais grave, affectant le muscle strié squelettique et le myocarde. Bien que peu fréquente, cette toxicité est associée à une morbi-mortalité élevée, en particulier en cas d'atteinte myocardique sévère. La myocardite induite par les ICI est souvent concomitante d'une myosite, dont la présentation peut mimer un syndrome myasthénique, voire entraîner une insuffisance respiratoire sévère. Le mécanisme physiopathologique impliquerait une réponse inappropriée du système immunitaire ciblant des antigènes musculaires communs. Le diagnostic est complexe et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imageries, avec confirmation éventuelle par une biopsie myocardique ou musculaire. Une reconnaissance précoce est essentielle pour initier une prise en charge qui sera adaptée à la sévérité de la présentation clinique. Le traitement repose principalement sur les corticostéroïdes et, dans les formes sévères, sur des immunosuppresseurs additionnels pour contrecarrer l'effet de l'immunothérapie. La reprise des ICI reste classiquement contre-indiquée mais pourrait se discuter dans certains cas bien définis.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 61-70

Doi : 10.30637/2026.25-l09

Mots-clés : inhibiteur de point de contrôle immunitaire, immunothérapie, effets secondaires liés à l'immunothérapie, myocardite immuno-médiée, myosite immuno-médiée, syndrome triple M

ABSTRACT

Myotoxicity (MYOtox) induced by immune checkpoint inhibitors (ICI) is a rare but serious immune-related adverse effect, affecting both skeletal and cardiac muscle. Although uncommon, this toxicity is associated with high morbidity and mortality, especially in cases of severe myocardial involvement. Myocarditis induced by ICI is often concomitant with myositis, whose presentation can mimic myasthenia gravis or even lead to severe respiratory failure. The underlying pathophysiological mechanism is thought to involve an inappropriate immune response targeting common muscle antigens. Diagnosis is complex and relies on a combination of clinical, biological, and imaging findings, with possible confirmation by myocardial or muscle biopsy. Early recognition is essential to initiate management tailored to the severity of the clinical presentation. Treatment is mainly based on corticosteroids and, in severe cases, on additional immunosuppressant to counteract the effects of immunotherapy. Reintroduction of ICIs is generally contraindicated but may be considered in certain well-defined cases

Rev Med Brux 2026 ; 47:61-70

Doi : 10.30637/2026.25-l09

Keywords : immune checkpoint inhibitor, immune-related adverse events, immunotherapy, Myotoxicity, ICI Myocarditis, ICI Myositis, Triple M syndrome

INTRODUCTION

La myotoxicité, regroupant l'atteinte du muscle strié squelettique et du myocarde, est un effet secondaire immuno-médié (irAE) rare lié aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI)[1]. Parmi les irAEs, la myotoxicité liée aux ICI (MYOtox) est celle qui expose au plus haut taux de morbi-mortalité[2], principalement déterminée par la présence et la sévérité de l'atteinte myocardique dont le spectre clinique s'étend du cas asymptomatique au choc cardiogénique fulminant[3]. La myocardite liée aux ICI est fréquemment associée à une myosite dont la présentation clinique peut mimer un syndrome myasthénique et est parfois responsable d'une insuffisance respiratoire d'origine musculaire[4]. Le rôle de l'immunité à médiation cellulaire T et la diversité du répertoire des récepteurs des lymphocytes T (TCR) dans la survenue d'irAEs sévères serait l'un des mécanismes clés, notamment via l'activation de lymphocytes T reconnaissant des épitopes musculaires (potentiellement l'alpha-myosine) de façon simultanée dans le tissu myocardique et le muscle strié squelettique[5]. Le diagnostic est complexe et repose sur une présentation clinico-biologique évocatrice explorée par des examens complémentaires (dosage de la troponine T et de la créatine kinase (CK), recherche d'auto-anticorps, échocardiographie, imagerie par résonance magnétique, PET scanner, électroneuromyogramme) qui sera confirmée par la biopsie endomyocardique et/ou musculaire si elle est réalisée[6]. Compte tenu de la gravité de la MYOtox, il est crucial d'arriver rapidement à infirmer ou confirmer le diagnostic afin de débuter une prise en charge adaptée. Un sous-diagnostic peut entraîner un retard ou une absence de début de corticothérapie, entraînant un taux plus élevé d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACEs)[7]. À l'inverse, un sur-diagnostic pourrait conduire à l'arrêt définitif de l'immunothérapie, et donc à l'arrêt du traitement anticancéreux bénéfique entrainant la progression du cancer initialement traité. Le traitement, mal codifié actuellement, repose sur la corticothérapie et l'association à d'autres thérapies immunosuppressives[8]. En cas de myotoxicité ayant mis en jeu le pronostic vital du patient, la reprise de l'immunothérapie est classiquement contre-indiquée[8] mais le rechallenge peut se discuter selon le rapport bénéfice/risque en cas d'atteinte non sévère et d'un cancer mettant en péril le pronostic vital du patient.

EPIDÉMIOLOGIE

La MYOtox concerne 6,6 % des irAEs rapportés sur une dizaine d'année (n=50.347) dans une étude de pharmacovigilance sur une base de données internationale de l'organisation mondiale de la santé (*VigiBase*)[1]. La myocardite, concernant environ < 1 % des irAEs, est rare mais est la complication cardio-vasculaire des ICI la plus prévalente. Tous les types de cancer traités par ICI sont concernés mais le mélanome, le cancer du poumon et le carcinome rénal sont les plus fréquents. Dans 70 % des cas, on retrouve une autre toxicité liée aux ICI en cas de myocardite[3]. La myosite est également rare, mais elle est la deuxième cause la plus fréquente d'irAEs rhumatologiques[9].

L'âge médian au diagnostic est de 65 ans et débute précocement durant le premier mois de traitement après 1 ou 2 doses d'immunothérapie (médianes respectives de 31 jours et 34 jours, pour la myosite et la myocardite) et dans 83 % des cas dans les 3 premiers mois[10]. Dans moins de 30 % des cas, la myotoxicité induite par les ICI peut s'exprimer cliniquement par 3 atteintes concomitantes, une myocardite, une myosite et un syndrome myasthéniforme formant alors le syndrome dit « *triple M* » constituant un facteur de mauvais pronostic[11].

La mortalité en cas de myosite est supérieure à 20 % quand elle est isolée, et de 60 % si elle est associée à une myocardite[12]. En cas de myocardite, la mortalité est estimée entre 25 et 50 % selon les études mais elle semble diminuer au cours de ces dernières années[1]. En effet, une meilleure reconnaissance de cette toxicité et une prise en charge thérapeutique précoce pourrait améliorer le pronostic, comme observé dans un protocole de soins français associant systématiquement un dépistage de l'atteinte respiratoire et un traitement par corticothérapie, ruxolitinib (JAK inhibiteur) et abatacept (agoniste CTLA-4) dans des formes sévères de myocardite liée aux ICI (n = 30) dont la mortalité n'était que de 3,4 % contre 60 % dans un groupe de patient (n = 10) traité de façon standard[13].

FACTEURS DE RISQUE

Le risque de myocardite induite par les ICI est plus élevé en cas de double immunothérapie par anti-PD(L1 et anti-CTLA4 par rapport à une monothérapie (RR 3,12, IC [Intervalle de Confiance] 95 % 2,12-4,60) mais reste rare (< 1 %)[14]. Des cas de myosites sévères (grade 3-4 selon CTCAE) sont plus fréquemment rapportés en cas d'association de nivolumab et d'ipilimumab (0,24 % vs 0,02 % sous monothérapie)[15]. Un risque plus important de myocardite a également été observé en cas d'association d'un anti-LAG-3 et d'un anti-PD-1 (incidence 1,7 %)[16] et en cas d'association de l'axitinib (inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGF) à d'autres ICI[17]. La présence de tumeurs épithéliales thymiques (TET) expose au plus haut risque de développer une myocardite (10 à 30 fois plus élevé par rapport aux autres cancers) et de complications sous ICI. La positivité d'anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine (anti-RACh) montre un risque 5 x plus élevé de développer une myocardite liée aux ICI par rapports aux patients anti-RACh négatif (OR 5.4 ; IC 95 %, 1,3-21,8, p = 0,02) mais également un risque plus important d'évènements cardiomyotoxiques sévères (arythmies malignes, choc cardiogénique, insuffisance respiratoire sévère, décès d'origine cardiaque)[18]. D'autres publications scientifiques ont identifié certains facteurs de risque potentiels (sexe féminin, âge avancé, présence de facteurs de risque cardiovasculaire, auto-immunité préexistante, cytokines et chemokines pro-inflammatoires,

diurétiques)[19] ; néanmoins il semble que les thérapies combinées et un terrain de dysimmunité associé à des anomalies thymiques soient le plus déterminant dans la survenue d'une MYOtox.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de MYOtox est complexe et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques, et est dans l'idéal confirmé par une biopsie myocardique ou musculaire. Plusieurs critères diagnostiques pour la myocardite induite par les ICI se basant sur une preuve clinique ou histologique ont été proposés[6,20] dont les plus récents sont résumés dans le tableau 1. Les dernières recommandations d'onco-cardiologie de la Société européenne de Cardiologie (ESC) publiées en 2022 proposent une évaluation cardiaque pré-thérapeutique (examen cardiovasculaire complet, électrocardiogramme, dosage de la troponine T, et échocardiographie) pour chaque patient sous ICI et de dépister la survenue d'une toxicité myocardique en réalisant un dosage de la troponine à chaque cycle pendant les 4 premiers cycles puis d'espacer le dosage tous les 3 cycles[21]. Il est important d'avoir un seuil de détection clinique bas en évoquant rapidement le diagnostic en cas de symptômes suggestifs (cf. ci-dessous) et/ou d'une élévation significative des biomarqueurs (troponine T et/ou CK) durant les premiers cycles de l'immunothérapie, d'autant plus si le patient présente des facteurs de risque. Les étapes nécessaires à l'élaboration du diagnostic en cas de suspicion de MYOtox sont d'exclure les diagnostics différentiels, pouvant concerner jusqu'à 30 % des cas de suspicion de myocardite[22] notamment un syndrome coronarien aigu et de confirmer le diagnostic par une biopsie endomyocardique et/ou musculaire.

- **Clinique** : la présentation clinique associée à la MYOtox peut être très aspécifique dans une population oncologique associant souvent d'autres comorbidités ; le clinicien doit donc y être sensibilisé pour pouvoir évoquer le diagnostic. Le début est généralement brutal, survenant principalement à 1 mois du début du traitement par ICI (dès le premier cycle ou peu de temps après le deuxième cycle). Les principaux signes et symptômes de la myocardite sont une fatigue, une dyspnée, des palpitations, une douleur thoracique, une lipothymie, une syncope, et des signes d'insuffisance cardiaque jusqu'au choc cardiogénique[10]. La myosite s'exprime principalement par une atteinte oculomotrice et bulbaire (diplopie, ptosis, dysarthrie, dysphagie) fixe et non fluctuante, une faiblesse musculaire localisée dans les muscles cervicaux et des membres inférieurs, et une atteinte des muscles respiratoires dans 50 %, 82 %, et 53 % des cas respectivement[4]. De rares cas se présentent sous forme d'une authentique myasthénie avec des symptômes fluctuants, des auto-anticorps positifs et un électroneuromyogramme (ENMG) compatible. Dans ce cas, il s'agit de patients présentant une myasthénie clinique ou des auto-anticorps préalable à l'immunothérapie et ils nécessitent une prise en charge propre à la myasthénie[4].

  Les **signes de gravité** devant faire suspecter une MYOtox et justifiant une hospitalisation urgente pour mise au point diagnostique sont : une faiblesse musculaire proximale sévère (gradée ≤ 3/5 selon l'échelle MRC), des troubles de la déglutition, une insuffisance respiratoire hypercapnique, des douleurs thoraciques évocatrices d'un syndrome coronarien aigu, une syncope à l'emporte-pièce, des signes d'insuffisance cardiaque aiguë, des arythmies ventriculaires ou des troubles de la conduction à l'ECG ;

Tableau 1

*Critères diagnostiques modifiés de la myocardite liée aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire selon l'*International Cardio-Oncology Society *(IC-OS)[6].*

Diagnostic histopathologique	Infiltrats inflammatoires multifocaux avec perte de cardiomyocytes (nécrose) observé par microscopie optique sur échantillon de biopsie endomyocardique (évalué selon les critères de Dallas)	
Diagnostic clinique	Élévation des troponines (nouvelle ou élévation significative par rapport à un taux habituel) avec 1 critère majeur OU 3 critères mineurs (incluant un début < 3 mois après le début de l'immunothérapie) et après exclusion d'un syndrome coronarien aigu ou d'une myocardite infectieuse (sensibilité = 93 % ; spécificité = 83 %)	
	Critère majeur	• Myocardite à l'IRM (selon les critères modifiés de Lake Louise)
	Critères mineurs	• Syndrome clinique évocateur (incluant au moins un des éléments suivants : fatigue, faiblesse musculaire, myalgie, douleur thoracique, diplopie, ptosis, dyspnée, orthopnée, œdème des membres inférieurs, palpitations, lipothymies, syncope, choc cardiogénique) ; • Arythmie ventriculaire et/ou nouveau trouble de la conduction ; • Déclin de la fonction cardiaque (systolique), avec ou sans anomalies de cinétique avec un pattern différent du Tako-tsubo ; • Autres réactions immuno-médiées, en particulier myosite et myasthénie ; • IRM cardiaque suggestive (remplissant partiellement les critères modifiés de Lake Louise).

- **Biologie** : les taux de troponine T, troponine I, et de créatine kinase (CK) sont élevés dans respectivement 98 %, 88 % et 75 % au diagnostic de myocardite[23]. La troponine T, plus sensible mais moins spécifique du muscle cardiaque peut également être élevée en cas de myosite, mais son élévation sanguine doit toujours faire rechercher une atteinte du myocarde associée. En cas de myosite, le taux de CK est variable selon les séries mais est souvent très élevé avec une médiane de 2.812 UI/L (794-20.270)[24]. La myotoxicité n'est typiquement pas associée aux auto-anticorps spécifiques des myosites auto-immunes même s'il peut parfois exister un faible titre d'anticorps anti-nucléaires (AAN). La présence d'anti-RACh est retrouvée jusqu'à 18 % des cas, de même que des anticorps anti-muscle strié jusqu'à 48 %[25] même si leur rôle dans la myotoxicité n'est pas complètement élucidé[4]. D'autres anomalies biologiques peuvent être observées comme un syndrome inflammatoire biologique et une élévation modérée des transaminases.
- **Examens complémentaires** :
  L'**électrocardiogramme (ECG)** est anormal dans 89 % des cas (tachycardie, bradycardie, trouble de la conduction, trouble de la repolarisation) mais manque de spécificité[10]. L'**ENMG** n'identifie pas de troubles de la jonction neuro-musculaire mais un syndrome myogène[24]. L'**échocardiographie transthoracique (ETT)** identifie des troubles de la contractilité et de la cinétique en faveur d'une dysfonction ventriculaire seulement dans 51 % des cas de myocardite et manque donc de sensibilité pour exclure le diagnostic en cas d'absence de dysfonction ventriculaire[10]. L'ETT permet également de stratifier le pronostic en mesurant le « *left ventricular global longitudinal strain* » (GLS) qui, lorsqu'il est diminué, est associé à plus de MACEs dans la myocardite liée aux ICI[26]. L'**imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque** est généralement un examen utile pour la mise en évidence d'une inflammation myocardique d'origine non ischémique (selon les critères modifiés de Lake Louise) avec une bonne valeur prédictive positive. Comme pour l'ETT, la sensibilité de l'IRM cardiaque reste faible dans la myocardite liée aux ICI (rehaussement tardif au gadolinium < 50 % des cas, hypersignal T2-STIR < 30 % et 42 % sans rehaussement tardif au gadolinium ni hypersignal T2-STIR) et ne permet donc pas d'exclure définitivement le diagnostic[27]. L'apport des techniques de cartographie paramétrique (« *mapping* ») améliore le diagnostic de myocardite basé sur l'IRM et permet également une évaluation pronostique[28]. Récemment, une revue de la littérature sur la place de l'IRM cardiaque dans la myocardite liée aux ICI a montré qu'elle peut contribuer au diagnostic et au pronostic, mais que la sensibilité du diagnostic est limitée par le délai de réalisation de l'imagerie, les modalités paramétriques utilisées, l'immunosuppression éventuelle et l'absence d'évaluation par IRM pré-thérapeutique, étant donné que des lésions myocardiques subcliniques peuvent être détectées même en l'absence de myocardite dans la population oncologique[29]. La faisabilité de l'IRM cardiaque peut varier selon les centres et ne doit pas faire retarder la prise en charge ni la réalisation d'une biopsie endomyocardique en cas de suspicion de myocardite sévère. L'apport du **^{18}FDG-PET-CT** avec préparation cardiaque pour le diagnostic de myocardite reste à démontrer (sensibilité 9 %, spécificité 87,5 %)[22]. D'autres imageries métaboliques (^{68}Ga-FAPI PET-CT, ^{68}Ga-DOTATOC PET-CT) semblent prometteuses dans la détection précoce d'une atteinte myocardique liée aux ICI[30,31].
- **Histologie** : L'analyse anatomopathologique de la **biopsie endomyocardique (EMB)** et de la **biopsie musculaire** reste le gold standard pour le diagnostic de la MYOtox et doit être réservé pour les fortes suspicions diagnostiques. Sur l'EMB, l'infiltrat inflammatoire typiquement retrouvé dans le myocarde est caractérisé en immunohistochimie par des lymphocytes T CD8+, des macrophages (CD68+) et des cardiomyocytes nécrotiques[32]. Cependant, l'infiltration du myocarde peut être multifocale (« *patchy* ») et pourrait impacter sur la sensibilité de l'EMB[6]. La biopsie musculaire en cas de myosite liée aux ICI, si elle est réalisée, est compatible avec une forme histologique particulière se rapprochant de la myopathie nécrosante auto-immune retrouvant des fibres nécrotiques avec myophagocytose, une atrophie focale non péri-fasciculaire, une surexpression du MHC de classe I, un dépôt de C5b9 dans les fibres nécrotiques qui est absent dans les capillaires, et surtout un infiltrat inflammatoire focal de l'endomysium principalement constitué de macrophages et de lymphocytes T CD8+[33].

PRISE EN CHARGE

Il n'existe pas de consensus formel concernant la prise en charge thérapeutique de la myotoxicité mais les principales sociétés savantes d'oncologie et de cardiologie ont émis des recommandations de bonne pratique, notamment celles de l'« *International Cardio-Oncology Society* – IC-OS » récemment publiées en novembre 2025. Celles-ci relèvent d'avis d'experts basés sur les différentes études cliniques réalisées jusqu'à présent avec un niveau de preuve parfois limité. Nous proposons une approche similaire basée sur le diagnostic de la myocardite avec ou sans myosite (figures 1 et 2) et de la myosite liée aux ICI isolée (figure 3).

En cas de myocardite liée aux ICI (confirmée selon les critères diagnostiques, voir tableau 1), 3 groupes de patients semblent se distinguer en pratique clinique selon notre expérience et les données de la littérature: (1) la myocardite subclinique (ou *smoldering*) en l'absence de signes ou de symptômes ; (2) la myocardite clinique non sévère (ou *modérée*) en présence de signes et symptômes sans critères de gravité ; et (3)

la myocardite clinique sévère (ou *fulminante*) en cas d'instabilité hémodynamique, d'arythmie maligne, de troubles sévères de la conduction ou d'atteinte musculaire sévère (ex. atteinte diaphragmatique).

Lorsqu'il existe une élévation anormale du taux sanguin de troponine sans que le patient ne remplisse les critères diagnostiques de myocardite (et après avoir exclu les principaux diagnostics différentiels), il est raisonnable de poursuivre les ICI après discussion multidisciplinaire et de réaliser un suivi clinique et biologique rapproché (figure 1).

La myocardite liée aux ICI (avec ou sans myosite)

Le traitement de la myocardite liée aux ICI repose comme pour les autres toxicités sévères sur l'arrêt des ICI et sur l'administration d'une thérapie immunosuppressive avec en tête de file la corticothérapie systémique. L'utilisation précoce de fortes doses de corticoïdes endéans les 24 h du diagnostic est associée à un taux plus bas de troponine, une réduction du temps d'hospitalisation et une amélioration du pronostic global en diminuant le nombre de MACEs[7] soulignant la nécessité d'une mise au point et d'un traitement rapide en cas de suspicion. Il existe actuellement peu de données robustes sur l'efficacité des différents traitements immunosuppresseurs de seconde ligne (immunoglobuline polyvalente intraveineuse - IgIV, mycophenolate mofétil - MMF, tacrolimus, tocilizumab, ciclosporine, etc.) dans la myocardite immuno-médiée. Dans une étude multicentrique, l'association d'une corticothérapie à forte dose, d'abatacept et de ruxolitinib dans des formes sévères de MYOtox a démontré son efficacité dans la réduction de la mortalité[13] et est l'option thérapeutique que nous recommandons en priorité en cas de forme d'emblée sévère. L'essai thérapeutique de phase 2 ACHLYS (NCT05195645) qui vise à déterminer la dose optimale d'abatacept en association au ruxolitinib pour le traitement de la myocardite grave associée aux ICI et l'essai thérapeutique de phase 3 ATRIUM (NCT05335928) évaluant le rôle de l'abatacept dans cette indication sont actuellement en cours.

Nous proposons une stratégie de traitement basée sur la sévérité de la présentation clinique et des facteurs de mauvais pronostic (figure 2) :

- **Myocardite subclinique (ou *smoldering*)** : le patient présentant une forme subclinique ne doit probablement pas être traité par immunosuppresseurs dans un premier temps. L'immunothérapie est initialement interrompue et pourrait être reprise dans certains cas après discussion oncologique multidisciplinaire si l'immunothérapie est la meilleure option anticancéreuse envisageable. Néanmoins, il existe actuellement très peu de données sur l'évolution, le pronostic et le rechallenge dans ce groupe particulier de patients que nous avons pu observer à plusieurs reprises dans notre expérience. Un suivi clinique (examen clinique, troponine T, ECG et échocardiographie) rapproché (1x/semaine) est préconisé puis adapté selon l'évolution. En cas de

FIGURE 1

Approche en pratique clinique de la myocardite liée aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire (adapté de Herrman J et al., JAMA Oncol. 2025 Nov 13).

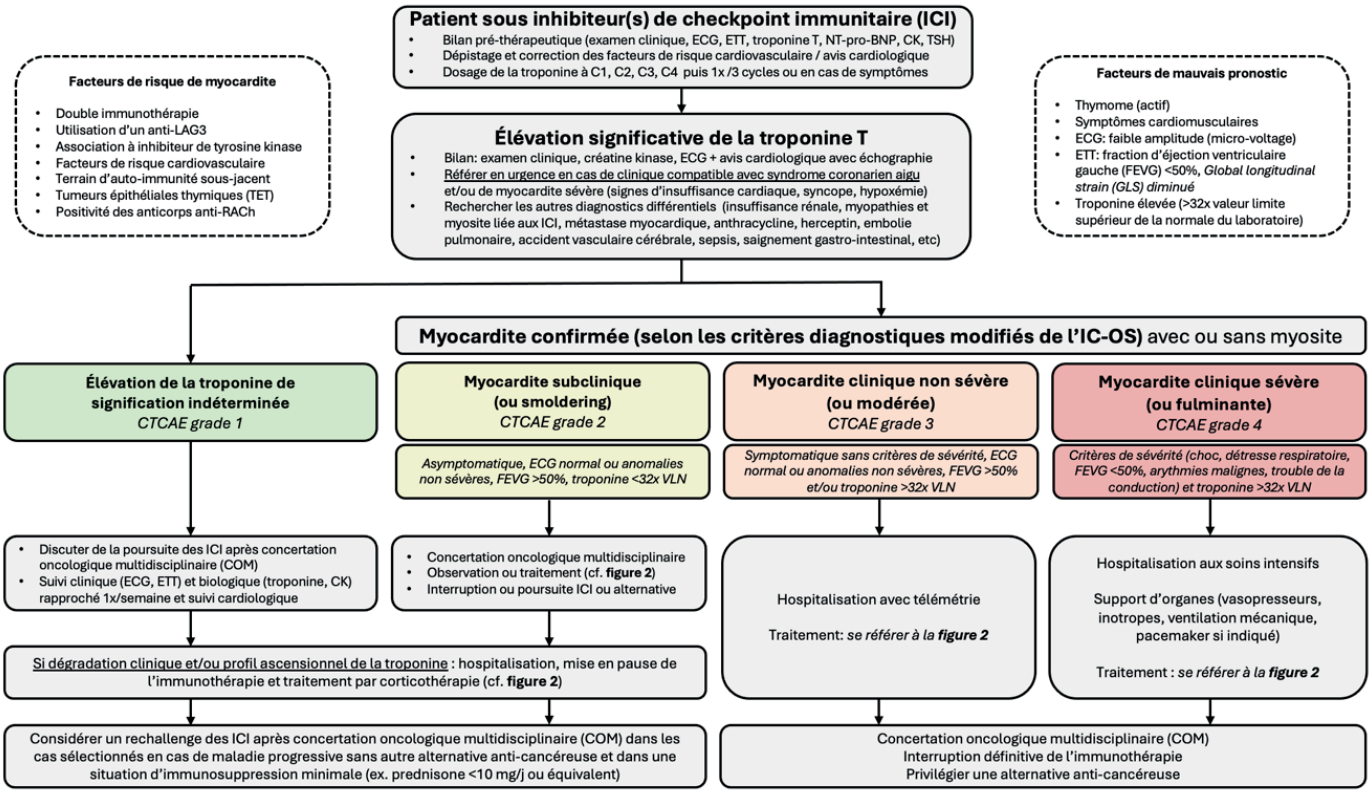
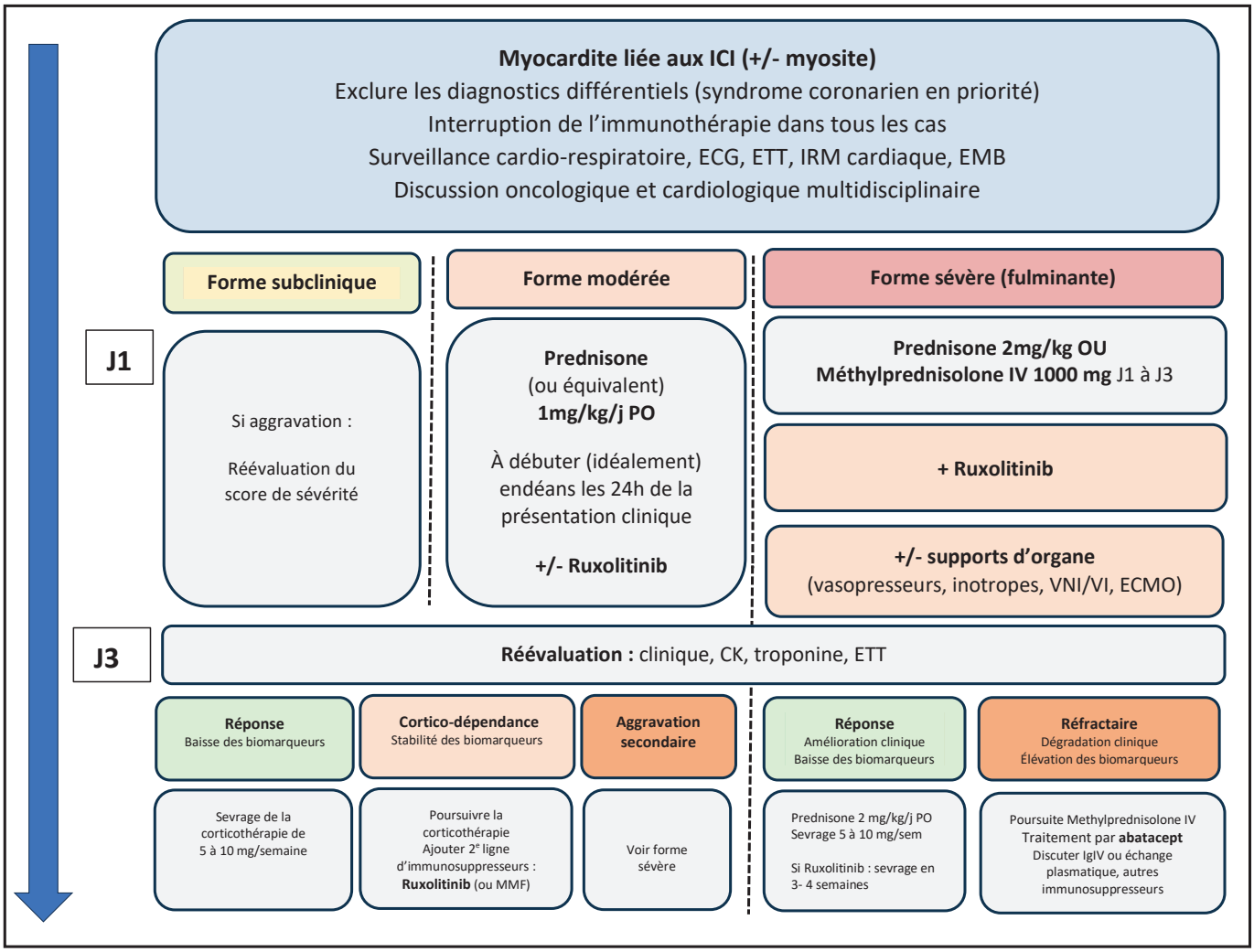


FIGURE 2

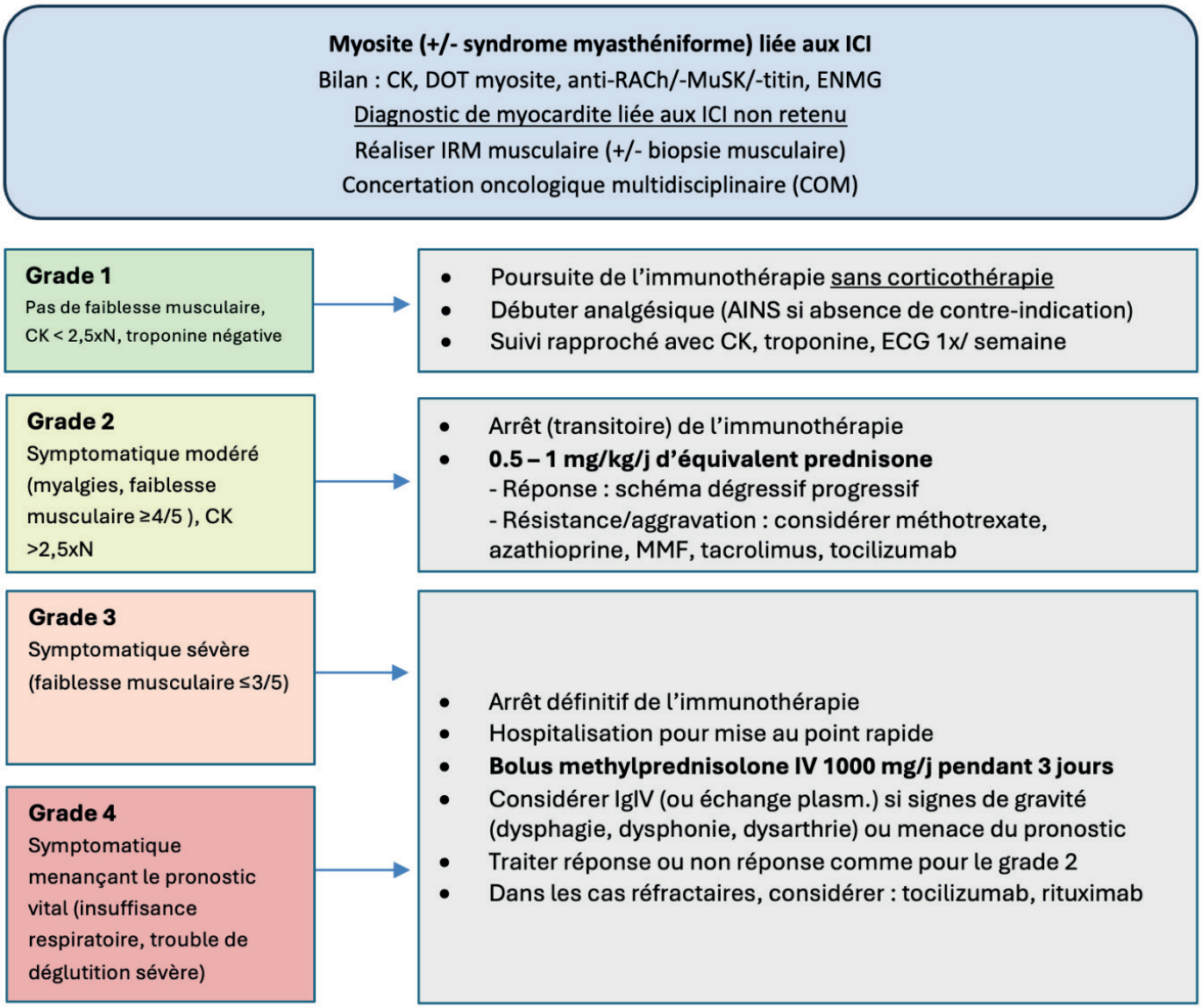
Prise en charge thérapeutique de la myocardite liée aux ICI.



- cinétique d'élévation de la troponine persistante et/ou d'un taux très élevé (› 32x la valeur limite supérieure de la normale (VLN) du laboratoire) ou d'aggravation clinique (signes et symptômes, dysfonction ventriculaire à l'ETT, troubles de la conduction ou de la repolarisation à l'ECG), le patient doit être traité comme une myocardite clinique ;
- **<u>Myocardite clinique non sévère (ou *modérée*)</u>** : Le patient présentant une forme modérée devra interrompre son immunothérapie immédiatement et sera traité le plus rapidement par une corticothérapie systémique à la dose de 1 mg/kg par jour d'équivalent prednisone en privilégiant la voie per os (PO) si possible. Un immunosuppresseur de 2e ligne peut être discuté d'emblée au cas par cas. Pour ce groupe de patients, il est essentiel de référer rapidement à un centre de compétence pour discuter du cas et s'assurer que le patient soit surveillé sur le plan cardiorespiratoire (télémétrie). Au 3e jour de corticothérapie, si le patient évolue favorablement (réduction de plus de 50 % du taux de troponine et absence de dégradation de la clinique), un schéma dégressif lent de la corticothérapie sera opéré à raison de 10 mg par semaine jusqu'à atteindre 10 mg/j puis de sevrer 1 mg /semaine jusqu'à l'arrêt, en n'oubliant pas de dépister une potentielle insuffisance corticotrope. En l'absence d'amélioration clinique ou de diminution des biomarqueurs, une réévaluation échocardiographique doit être proposée. La dose de la corticothérapie ne sera pas diminuée et l'ajout d'un immunosuppresseur de 2e ligne sera proposé. L'utilisation de bolus de methylprednisolone intraveineux (IV) à 1.000 mg/j pendant 3 jours peut se discuter dans ce cas. Nous proposons le ruxolitinib pour son efficacité clinique déjà rapportée et pour sa rapidité d'action par son mécanisme anti-JAK1 et anti-JAK2 entraînant la suppression de la production de cytokines pro-inflammatoires et en inhibant la prolifération cellulaire[13] mais celui-ci n'est pas remboursé en Belgique dans cette indication. D'autres immunosuppresseurs peuvent être envisagés selon la disponibilité ou l'expérience de l'équipe médicale responsable du patient (par exemple MMF ou tacrolimus). En cas d'aggravation clinique, le patient sera pris en charge comme indiqué dans le paragraphe suivant ;

FIGURE 3

Prise en charge thérapeutique de la myosite liée aux ICI (adapté sur base des recommandations de l'ESMO - Ann Oncol. 2022;33(12):1217-38)



- **Myocardite clinique sévère (ou *fulminante*)** : Le patient présentant une forme sévère devra être pris en charge par une unité de soins intensifs pour la gestion de l'hémodynamique, des arythmies ventriculaires et/ou troubles de la conduction sévères. L'interruption des ICI est immédiate et définitive. La recherche systématique d'une atteinte diaphragmatique associée est indiquée, surtout en cas d'insuffisance respiratoire. Un traitement par bolus IV de méthylprednisolone à la dose de 1.000 mg par jour sur 3 jours sera débuté dans les 24 h de l'admission. Un traitement immunosuppresseur de seconde ligne par ruxolitinib est instauré en parallèle dès que possible (uniquement *PO ou via sonde naso-gastrique*). L'abatacept n'est également pas remboursé en Belgique pour cette indication et ne peut être administré que de manière compassionnelle ou dans le cadre éventuel d'une étude. Pour ces patients, il est essentiel de se référer à un centre de compétence en gestion des toxicités de l'immunothérapie et d'associer une prise en charge conjointe avec un service de cardiologie et d'oncologie expérimenté. Comme pour les autres irAEs, l'accès aux soins intensifs ne doit pas être trop restrictif car ces toxicités sont potentiellement complètement réversibles après traitement adéquat et arrêt des ICI. Au 3e jour de traitement, si le patient évolue favorablement (réduction de plus de 50 % du taux plasmatique des troponines et amélioration des conditions des mesures de support d'organes), un schéma dégressif lent de la corticothérapie sera effectué. En l'absence d'amélioration de la clinique ou de diminution des biomarqueurs, une réévaluation échocardiographique doit être proposée. La posologie de la corticothérapie ne sera pas diminuée et une escalade d'immunosuppression (abatacept, MMF, IgIV, échange plasmatique) sera opérée au cas par cas.

La myosite liée aux ICI (sans myocardite associée)

Le principe de traitement de la myosite et du syndrome myasthéniforme liée aux ICI n'est appliqué qu'en l'absence d'une myocardite associée. Dans le cas contraire, se référer à la prise en charge de la myocardite. Le traitement de la myosite est résumé dans la figure 3.

PRONOSTIC

Le pronostic de la MYOtox est conditionné par la présence d'une atteinte musculaire sévère (faiblesse musculaire grade ≤ 3 selon échelle MRC, troubles de déglutition, insuffisance respiratoire hypercapnique d'origine musculaire) et surtout d'une myocardite[34]. Des facteurs de mauvais pronostic dans la myocardite liée aux ICI ont été identifiés, augmentant le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACEs). Un taux élevé de troponine T supérieur à 32 fois la VLN du laboratoire dans les 72 h de l'admission des patients atteints d'une myocardite liée aux ICI est associé à un haut risque de MACEs[23]. Sur base de 5 paramètres identifiés comme prédictifs d'un mauvais pronostic (thymome, symptômes cardiomusculaires, amplitude de l'ECG ‹ 0,5 mV selon Sokolow-Lyon, fraction d'éjection ventriculaire gauche ‹ 50 % et taux de la troponine élevé), Power *et al.* ont établi un score pronostique variant de 0 à 4 points prédisant que le risque de MACEs à 30 jours d'évolution de la myocardite était de 3,9 %, 16,7 %, 33,3 %, 50,4 % et 81 % selon que le score était de 0, 1, 2, 3 ou ≥ 4[35].

RECHALLENGE

Actuellement, les données sur la sécurité de la réintroduction des ICI (rechallenge) après une MYOtox sont limitées, notamment concernant le profil des patients à risque de récidive de myocardite. Les guidelines recommandent une grande prudence et déconseillent globalement le rechallenge en cas de MYOtox : l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) conseille l'arrêt de l'immunothérapie quel que soit le grade de la toxicité myocardique[36] tandis que l'*European Society of Cardiology* (ESC) suggère l'arrêt définitif en cas de grade CTCAE ≥ 2[21]). Dans l'étude de pharmacovigilance sur la base de données Vigibase portant sur l'utilisation des ICI sur dix années, le taux de récidive d'une toxicité myocardique après rechallenge était de 37,5 % mais ne concernait qu'un très faible nombre de patients (n =16)[1]. Dans une étude monocentrique portant sur 18 patients suspects de myocardite induite par les ICI, 4 patients présentant une inflammation définie comme de bas grade sur la biopsie endomyocardique ont pu poursuivre le traitement par ICI sans traitement immunosuppresseur associé, et tous étaient en vie sans événements cardiovasculaires indésirables au cours du suivi[37]. Dans une revue de littérature, 16 patients avec rechallenge des ICI après une myocardite ont eu des évolutions variées, dont 4 patients présentant une récidive de la myocardite ou une aggravation des symptômes initiaux. Il est intéressant de noter que certains patients diagnostiqués avec une myocardite sévère n'ont pas récidivé, ce qui suggère l'existence d'autres facteurs de risque de récidive en cas de rechallenge[38]. Park *et al.* ont montré que le rechallenge chez des patients atteints de myocardite et d'autres toxicités neurologiques avait conduit à l'absence de récidive ou d'autres toxicités dans 45,2 % des cas, à une récidive de la toxicité dans 22,6 % des cas et à d'autres irAEs dans 37,1 %[39].

Concernant la myosite liée aux ICI sans myocardite associée, quelques études semblent montrer une évolution favorable après rechallenge, notamment chez 9 patients retraités par immunothérapie avec absence de récidive de la myosite que ce soit pour les formes modérées (n = 6) et les formes sévères (n = 3) et seulement 1 patient développant un autre irAE[40]. Même si ces études suggèrent la faisabilité d'un rechallenge après une MYOtox dans certaines conditions, elles ne traitent pas toutes spécifiquement des cas de myocardite ou de myosite sévères.

L'intérêt de l'utilisation d'une prophylaxie par immunomodulateurs ou immunosuppresseurs pour prévenir le risque de MYOtox en encadrant le rechallenge n'est pas connu pour le moment. Compte tenu de la nature potentiellement létale de la MYOtox, la décision de rechallenge doit être abordée dans des cas très sélectionnés où la maladie oncologique grève sérieusement le pronostic en l'absence d'alternative acceptable et doit faire l'objet d'une concertation oncologique multidisciplinaire basée au cas par cas sur la balance bénéfice-risque liée au risque du cancer et celui lié au rechallenge.

CONCLUSION

La myotoxicité est une toxicité très rare des ICI, potentiellement mortelle de par le risque de myocardite fulminante et son association à des évènements cardiovasculaires majeurs, qu'il faut pouvoir prévenir, dépister et prendre en charge de façon adaptée selon la gravité.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gougis P, Jochum F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Vignes B *et al*. Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade-a worldwide perspective. EClinicalMedicine. 2024;70:102536. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102536.
2. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W *et al*. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis: Expanding the Spectrum of Cardiac Complications of the Immunotherapy Revolution. Circulation. 2018;138(7):743-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898.
3. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A *et al*. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. Lancet Oncol. 2018;19(12):1579-89. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
4. Plomp L, Chassepot H, Psimaras D, Maisonobe T, Mensi E, Leonard-Louis S, *et al*. Features of myositis and myasthenia gravis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a multicentric, retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2025;50:101192. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101192.
5. Axelrod ML, Meijers WC, Screever EM, Qin J, Carroll MG, Sun X, *et al*. T cells specific for α-myosin drive immunotherapy-related myocarditis. Nature. 2022;611(7937):818-26. doi: 10.1038/s41586-022-05432-3.
6. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, *et al*. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(4):280-99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674.
7. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, *et al*. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. Circulation. 2020;141(24):2031-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703.
8. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, *et al* ; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(12):1217-38. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
9. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, Benveniste O, Lambotte O, Lebrun-Vignes B, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. Autoimmun Rev. 2020;19(8):102586. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102586.
10. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, *et al*. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018;71(16):1755-64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
11. Kottschade LA, Fazer-Posorske C, Schwecke AJ. Triple M Syndrome: Implications for Hematology-Oncology Advanced Practice Providers. Clin J Oncol Nurs. 2023;27(5):463-7. doi: 10.1188/23.CJON.463-467.
12. Pathak R, Katel A, Massarelli E, Villaflor VM, Sun V, Salgia R. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases. Oncologist. 2021;26(12):1052-61. doi: 10.1002/onco.13931.
13. Salem JE, Bretagne M, Abbar B, Leonard-Louis S, Ederhy S, Redheuil A, *et al*. Abatacept/Ruxolitinib and Screening for Concomitant Respiratory Muscle Failure to Mitigate Fatality of Immune-Checkpoint Inhibitor Myocarditis. Cancer Discov. 2023;13(5):1100-15. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-1180.
14. Lindsay AC, Walker AM, Schneeweiss S. Myocarditis in Patients Starting Combination Checkpoint Inhibitor Therapy: Analysis of a Commercial Claims Database. J Am Heart Assoc. 2025;14(1):e035689. doi: 10.1161/JAHA.124.035689.
15. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, *et al*. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2016;375(18):1749-55. doi: 10.1056/NEJMoa1609214.
16. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, *et al*, Long GV; RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022;386(1):24-34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
17. Yousif LI, Screever EM, Versluis D, Aboumsallem JP, Nierkens S, Manintveld OC, *et al*. Risk Factors for Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Cardiovascular Toxicities. Curr Oncol Rep. 2023;25(7):753-63. doi: 10.1007/s11912-023-01414-4.
18. Fenioux C, Abbar B, Boussouar S, Bretagne M, Power JR, Moslehi JJ, et al. Thymus alterations and susceptibility to immune checkpoint inhibitor myocarditis. Nat Med. 2023;29(12):3100-10. doi: 10.1038/s41591-023-02591-2.
19. Jensen G, Wang X, Kuempel J, Palaskas N, Chen Z, Yu W *et al*. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a historical and comprehensive review. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2025;328(4):H734-H751. doi: 10.1152/ajpheart.00687.2024.
20. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A *et al*. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. Circulation. 2019;140(2):80-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
21. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J *et al*. ; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: Eur Heart J. 2023 May 7;44(18):1621. doi: 10.1093/eurheartj/ehad196.
22. Ederhy S, Devos P, Pinna B, Funck-Brentano E, Abbar B, Fenioux C *et al*. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging for the diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Arch Cardiovasc Dis. 2022;115(2):114-6. doi: 10.1016/j.acvd.2021.12.001.
23. Lehmann LH, Heckmann MB, Bailly G, Finke D, Procureur A, Power JR *et al*. Cardiomuscular Biomarkers in the Diagnosis and Prognostication of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. Circulation. 2023;148(6):473-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.062405.
24. Kadota H, Gono T, Shirai Y, Okazaki Y, Takeno M, Kuwana M. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myositis: a Case Report and Literature Review. Curr Rheumatol Rep. 2019;21(4):10. doi: 10.1007/s11926-019-0811-3.
25. Shelly S, Triplett JD, Pinto MV, Milone M, Diehn FE, Zekeridou A *et al*. Immune checkpoint inhibitor-associated myopathy: a clinicoseropathologically distinct myopathy. Brain Commun. 2020;2(2):fcaa181. doi: 10.1093/braincomms/fcaa181.
26. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A *et al*. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2020;75(5):467-78. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.

27. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, Thuny F *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Eur Heart J. 2020;41(18):1733-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa051.
28. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, Mahmood SS, Cabral M *et al.* Myocardial T1 and T2 Mapping by Magnetic Resonance in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):1503-16. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.050.
29. Salem JE, Baldassarre LA, Redheuil A, Boussouar S, Thavendiranathan P, Procureur A. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Immune Checkpoint Inhibitor-Myocarditis: Diagnostic and Prognostic Evidence and Limitations. Curr Heart Fail Rep. 2025;22(1):28. doi: 10.1007/s11897-025-00717-w.
30. Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, Bouchaab H, Suffiotti M, Moslehi JJ *et al.* 68Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. J Immunother Cancer. 2021;9(10):e003594. doi: 10.1136/jitc-2021-003594.
31. Finke D, Heckmann MB, Herpel E, Katus HA, Haberkorn U, Leuschner F *et al.* Early Detection of Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis Using 68Ga-FAPI PET/CT. Front Cardiovasc Med. 2021;8:614997. doi: 10.3389/fcvm.2021.614997.
32. Ederhy S, Fenioux C, Cholet C, Rouvier P, Redheuil A, Cohen A *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis With Normal Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Importance of Cardiac Biopsy and Early Diagnosis. Can J Cardiol. 2021;37(10):1654-6. doi: 10.1016/j.cjca.2020.12.022.
33. Matas-García A, Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Prieto-González S, Padrosa J, Cabrera C *et al.* Emerging PD-1 and PD-1L inhibitors-associated myopathy with a characteristic histopathological pattern. Autoimmun Rev. 2020;19(2):102455. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102455.
34. Itzhaki Ben Zadok O, O'Hare MJ, Nohria A. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis With or Without Concomitant Myopathy: Clinical Findings and Cardiovascular Outcomes. JACC CardioOncol. 2025;7(3):252-64. doi: 10.1016/j.jaccao.2025.02.005.
35. Power JR, Dolladille C, Ozbay B, Procureur AM, Ederhy S, Palaskas NL *et al.* ; International ICI-Myocarditis Registry; Johnson DB, Nohria A, Zadok OIB, Moslehi JJ, Salem JE. Predictors and Risk Score for Immune Checkpoint-Inhibitor-Associated Myocarditis Severity. medRxiv [Preprint]. 2024:2024.06.02.24308336. doi: 10.1101/2024.06.02.24308336.
36. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39(36):4073-126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Epub 2021 Nov 1. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):315. doi: 10.1200/JCO.21.02786.
37. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, Siddiqui BA, Subudhi SK, Lopez-Mattei J *et al.* Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. Eur J Heart Fail. 2021;23(10):1725-35. doi: 10.1002/ejhf.2265.
38. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A *et al.* Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. JAMA Oncol. 2019;5(9):1310-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1022.
39. Park BC, Narayanan S, Gavraldis A, Ye F, Fan R, Sullivan RJ *et al.* Rare immune-related adverse events in patients with melanoma: incidence, spectrum, and clinical presentations. Oncoimmunology. 2023;12(1):2188719. doi: 10.1080/2162402X.2023.2188719.
40. Weill A, Delyon J, Descamps V, Deschamps L, Dinulescu M, Dupuy A *et al.* ; Groupe de Cancérologie Cutanée and PATIO Group. Treatment strategies and safety of rechallenge in the setting of immune checkpoint inhibitors-related myositis: a national multicentre study. Rheumatology (Oxford). 2021;60(12):5753-64. doi: 10.1093/rheumatology/keab249.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. ILZKOVITZ
H.U.B - Institut Jules Bordet
Service de Médecine interne
Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles
E-mail : maxime.ilzkovitz@hubruxelles.be

Toxicités hématologiques des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Hematologic toxicities of immune checkpoint inhibitors

PETTIAUX B.[1], COLARD M.[2], MEERT A.-P.[1,3], ILZKOVITZ M.[1,3] et WOLFF L.[1,3]

[1]Département de Médecine interne, Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B), Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Service d'Hématologie, Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B), Université libre de Bruxelles (ULB)

[3]Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités , Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les toxicités hématologiques immuno-médiées (hem-irAEs) représentent une faible proportion des effets indésirables liés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) mais sont associées à une morbi-mortalité significative. Elles incluent des conditions telles que l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), le purpura thrombopénique immunologique (PTI), l'aplasie médullaire (ou pancytopénie), la neutropénie, l'hémophagocytose lympho-histiocytaire (HLH) ou encore l'hémophilie acquise. Le diagnostic des hem-irAEs est complexe, nécessitant un travail d'exclusion de causes alternatives voire secondaires, notamment la dissection de l'histoire médicamenteuse. Les recommandations pour diagnostiquer et gérer ces toxicités sont encore largement dérivées des protocoles des pathologies hématologiques non immune-médiées. Toutefois, ces dernières années, quelques différences ont émergé. Au niveau diagnostique, l'AHAI peut par exemple être séronégative, de façon non négligeable. Au niveau thérapeutique, on met en avant les traitements non immunosuppresseurs tels que les agonistes de la thrombopoïétine dans le PTI. Lorsque l'hem-irAEs est contrôlée, la question du rechallenge doit être discutée au cas par cas, car de nombreux exemples sur les dernières années nous montrent qu'il est souvent possible de reconsidérer un traitement par ICI.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 71-77

Doi : 10.30637/2026.25-l10

Mots-clés : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, AHAI, HLH, PTI, hémophilie, anémie aplasique

ABSTRACT

Immune-mediated hematological toxicities (hem-irAEs) represent a small proportion of adverse effects related to immune checkpoint inhibitors (ICIs) but are associated with significant morbidity and mortality. They include conditions such as autoimmune hemolytic anemia (AIHA), immune thrombocytopenic purpura (ITP), aplastic anemia (or pancytopenia), neutropenia, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), and acquired hemophilia. Diagnosing hem-irAEs is complex, requiring the exclusion of alternative or secondary causes, notably through medication history analysis. Recommendations for diagnosing and managing these toxicities are still largely derived from protocols for non-immune-mediated hematologic pathologies. However, some differences have emerged in recent years. For example, AIHA diagnosis often lacks autoantibody. For the management, non-immunosuppressive treatments like thrombopoietin agonists are highlighted, particularly in ITP. When hem-irAEs are controlled, the issue of rechallenge must be discussed on a case-by-case basis, as numerous examples in recent years favor ICI rechallenge.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 71-77

Doi : 10.30637/2026.25-l10

Keywords : immune check point inhibitors, AIHA, ITP, aplastic anemia, HLH

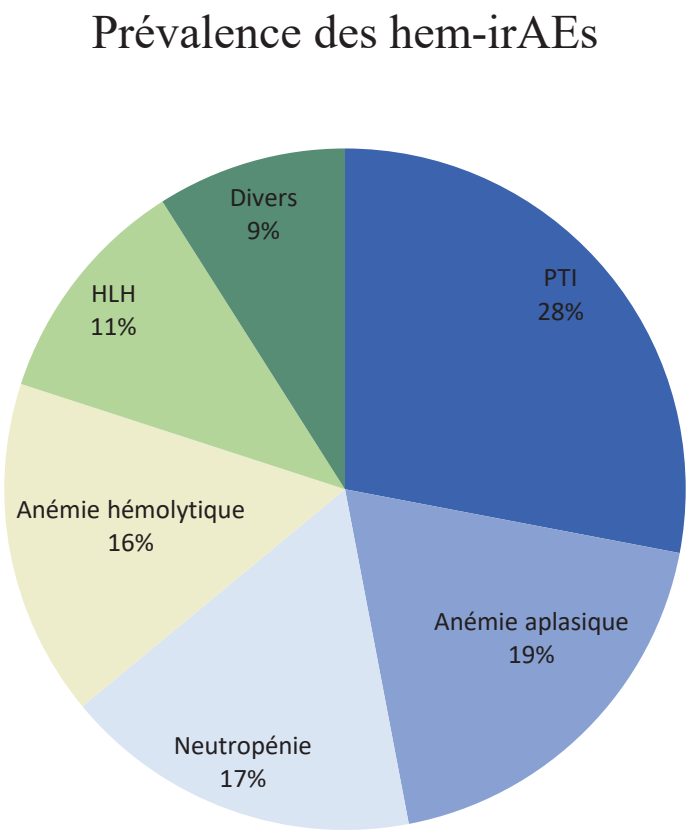
INTRODUCTION

Les toxicités hématologiques immuno-médiées, c'est-à-dire dues à l'immunothérapie, (*hem-irAEs*, pour « *hematological immune related adverse events* ») touchent moins de 5 % des patients traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI)[1]. Ces atteintes sont considérablement moins fréquentes que les toxicités hématologiques associées aux chimiothérapies. Toutefois, elles sont grevées d'une morbi-mortalité importante[2]. De par leur rareté et la forme hétérogène de leur expression clinique, les hem-irAEs peuvent être compliquées à diagnostiquer. Les hem-irAEs représentent 11,4 % de l'ensemble des toxicités associées aux ICI[3]. Plusieurs types de hem-irAEs sont décrites : anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI), anémies aplasiques, purpura thrombopéniques immunologiques (PTI), purpura thrombotiques thrombocytopéniques, leucopénies, lymphopénies, neutropénies, syndromes hémolytique et urémique, ainsi que des hémophagocytoses lympho-histiocytaires (HLH). Parmi elles, l'AHAI et le PTI sont les plus fréquemment rapportées[4-6] (figure 1). Concernant les cytopénies, on retrouve souvent une atteinte d'une seule lignée. Le délai d'apparition des hem-irAEs après l'introduction d'un traitement par ICI peut varier d'une entité à l'autre. La médiane est de 40 jours[5,7]. En monothérapie, les toxicités induites par les anti-CTLA-4 pourraient survenir plus précocement que celles associées aux anti-PD-1/PD-L1[5]. Aussi, les combothérapies anti-PD-(L)1 et anti-CTLA-4 provoquent les hem-irAEs d'apparition la plus précoce[7]. Les hem-irAEs semblent surreprésentées parmi les cancers solides métastatiques et les hémopathies[1,8]. Enfin, lorsqu'une hem-irAE est diagnostiquée, la morbi-mortalité est augmentée parmi les patients traités par double immunothérapie[8]. Jusqu'à présent, la prise en charge des hem-irAEs repose en grande partie sur les recommandations établies pour les maladies hématologiques non liées aux ICI.

Une décision thérapeutique basée sur le grade CTCAE[9] n'est pas aisément transposable aux irAEs, et en particulier aux hem-irAEs. En effet, le système de gradation CTCAE a été conçu pour les traitements par chimiothérapie et ne prend pas en compte la complexité des mécanismes immuno-médiés propres aux irAEs. L'interprétation des variations des lignées hématologiques doit tenir compte du régime thérapeutique du patient ; sous chimio-immunothérapie, les cytopénies peuvent survenir à la suite des cures de chimiothérapie, tandis que sous immunothérapie seule, même une cytopénie de faible grade peut déjà justifier un bilan complet. Il est donc difficile de généraliser et de définir des seuils auxquels interrompre le traitement par ICI. Il conviendra d'évaluer au cas par cas, en fonction de chaque patient.

FIGURE 1

Distribution des différents types de hem-irAEs de grade 2 ou supérieurs selon le CTCAE, adapté de [6].



PTI : purpura thrombopénique immunologique ; HLH : hémophagocytose lympho-histiocytaire.

DIAGNOSTIC

Chez les patients atteints de cancer avancé, les cytopénies peuvent être causées par de nombreux facteurs autres que les ICI, en première ligne la chimiothérapie mais aussi le sepsis, les médicaments (chimiothérapie, antibiotiques, anticoagulants, etc.), l'insuffisance hépatique, entre autres. Le diagnostic d'une hem-irAEs est la plupart du temps un diagnostic d'exclusion, qui nécessite donc l'exploration de multiples diagnostics différentiels avant d'évoquer et de traiter une éventuelle hem-irAE.

En cas de suspicion d'une hem-irAE, nous recommandons une évaluation complète (cf. article d'introduction) afin de rechercher la présence d'autres toxicités. En particulier pour les hem-irAEs, nous attirons l'attention sur différents points[6] :

1. Analyser l'évolution temporelle des anomalies biologiques, notamment celles de la numération sanguine. Les patients atteints de pathologies oncologiques bénéficient de bilans sanguins réguliers. Il est crucial d'examiner la valeur absolue et la cinétique. Cette dernière permet d'aider au diagnostic différentiel, notamment en considérant la chimiothérapie. Rappelons que la norme d'un ou une patiente est définie par sa valeur habituelle ;
2. Éliminer une toxicité médicamenteuse liée à un autre traitement avec un historique détaillé de l'ensemble des traitements récents. A noter que les effets secondaires sont parfois retardés de plusieurs semaines (ex. : syndrome *DRESS*) ;
3. Effectuer un bilan biologique complet pour identifier le mécanisme sous-jacent des cytopénies, à adapter au cas par cas selon la présentation clinique ;
4. Rechercher une cause infectieuse en fonction du contexte clinique (ex : VIH, VHC, VHB, HSV, CMV, VZV, EBV, parvovirus B19, etc.) ;
5. Explorer une éventuelle pathologie auto-immune préexistante méconnue réveillée par l'instauration de l'immunothérapie : lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, etc. Dans ce cas, la prise en charge devra être discutée avec le médecin référent de la pathologie ;
6. En cas de doute diagnostique, envisager un myélogramme ou une biopsie ostéo-médullaire avec l'hématologue référent, afin de déterminer l'origine centrale ou périphérique de l'atteinte et d'exclure d'autres diagnostics.

Face aux manifestations hématologiques hétérogènes, nous proposons un résumé schématique des principaux points d'appel de chaque entité (tableau 1). Nous allons aborder chaque entité hem-irAEs séparément avec un point d'attention particulier pour le PTI, compte tenu de sa plus grande prévalence.

Tableau 1

Points d'appel clinique des différentes hem-irAEs avec les entités à considérer et leur bilan complémentaire.

Points d'appel clinique	Entité à considérer	Examens complémentaires
Diathèse hémorragique (ecchymoses, épistaxis, saignements des muqueuses, purpura pétéchial, etc.), céphalées, douleurs abdominales	Thrombopénie	- Plaquettes sur tube citraté si présence d'agrégats en microscopie - Numération de formule sanguine (insuffisance médullaire ?) - Réticulocytes, haptoglobine, LDH, bilirubine libre, schizocytes (microangiopathie thrombotique ?) - PT, aPTT, fibrinogène (CIVD ?) - Electrophorèse sérique et dosage pondéral des immunoglobulines (déficit immunitaire ?) - Sérologies VHB, VHC, VIH, CMV, EBV - Anticorps anti-nucléaires (maladie auto-immune ?) - Recherche d'Helicobacter pylori (sérologie) - Typage lymphocytaire
	Hémophilie acquise	aPTT, PT, et considérer selon résultats, considérer le dosage du FVIII
Asthénie, dyspnée, pâleur, souffle cardiaque, palpitation, céphalée, troubles de la concentration, urines foncées	Anémie hémolytique	Hémoglobine, réticulocytes, haptoglobine, LDH, bilirubine, test de Coombs, RAI
Pyrexie, adénopathie, organomégalie, éruption cutanée, confusion	HLH	Hémoglobine, plaquettes, formule leucocytaire, fibrinogène, tests hépatiques, ferritine, triglycérides

PTI : purpura thrombopénique immunologique ; HLH : hémophagocytose lympho-histiocytaire ; LDH : Lactate Déshydrogénase ; PT : Temps de Prothrombine ; aPTT : Temps de Thromboplastine Partielle activée ; CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée ; RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières.

THROMBOCYTOPÉNIE IMMUNITAIRE (OU PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE, PTI)

Le PTI se caractérise par une réduction du nombre de plaquettes due à des auto-anticorps qui mènent à une destruction accélérée par les macrophages spléniques, associés à une production médullaire insuffisante. Actuellement, on considère le PTI lorsque les plaquettes sont ‹ 100 G/L. Entre 100 et 150 G/L, il existe une zone grise qui nécessite un suivi rapproché. En cas d'antécédents familiaux de leucémie ou de thrombopénie légère (100 à 150 G/L de plaquettes), une évaluation approfondie par un hématologue est recommandée afin de ne pas méconnaître une autre pathologie hématologique. La démarche diagnostique du PTI nécessite l'exclusion des causes alternatives de thrombopénie.

En l'absence de saignements (des muqueuses ou cutanés), la découverte d'une thrombopénie doit motiver la recherche d'une fausse thrombopénie due à l'agglutination des plaquettes (dosage des plaquettes sur tube citraté si présence d'agrégats en microscopie). Si la thrombopénie est avérée, on propose en première intention un historique détaillé des traitements récents à la recherche de médicaments thrombopéniants. Devant l'absence de traitements pouvant être incriminés, il convient de réaliser un examen clinique approfondi pour rechercher des manifestations de thrombopénies secondaires (recherche de syndrome tumoral avec adénopathie et/ou organomégalie) complété par un bilan biologique minimal. Le PTI pourra être confirmé en l'absence d'argument pour un diagnostic alternatif.

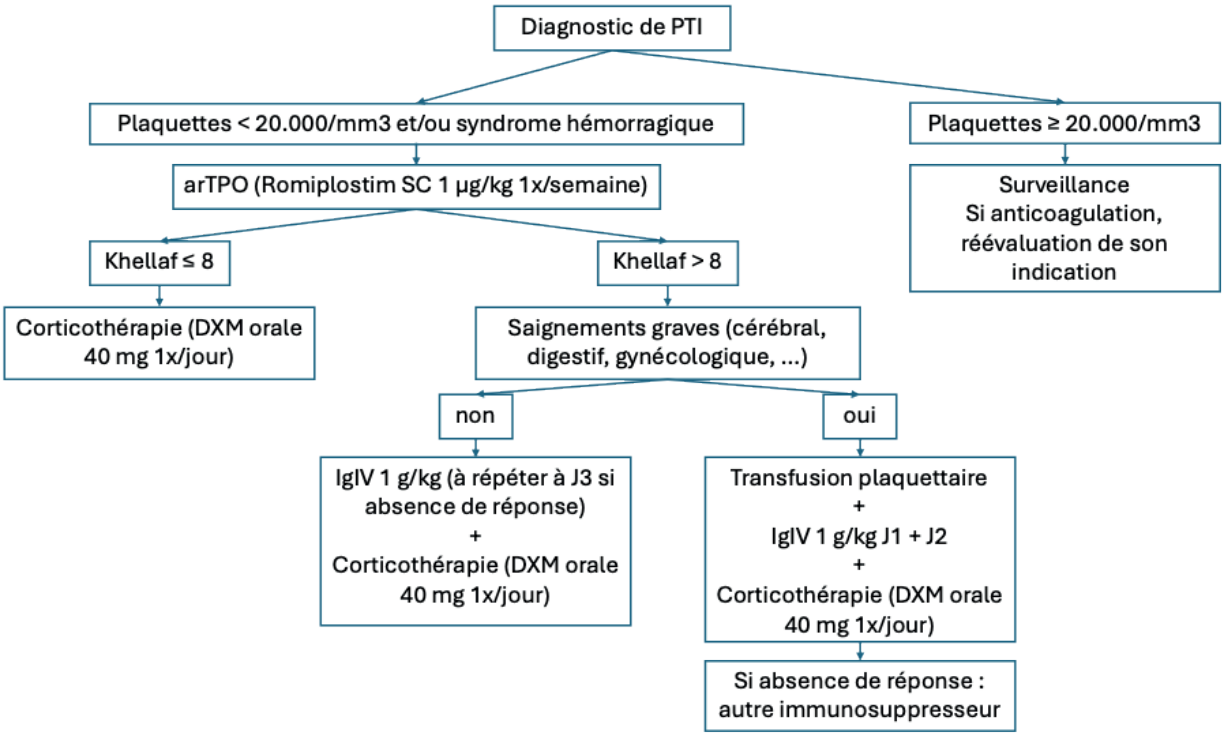
Le myélogramme n'est plus systématiquement requis, mais peut être discuté au cas par cas avec l'hématologue, par exemple en cas de pathologie réfractaire au traitement. L'étude de la moelle pourrait retrouver des signes d'anémie aplasique, de syndrome myélodysplasique ou d'autres hémopathies malignes.

> Le diagnostic de PTI est posé face à une thrombopénie isolée, c'est-à-dire sans autre cytopénie, sans schizocytes et sans perturbation de l'hémostase.

Le contexte particulier du traitement par ICI requiert un minimum d'immunosuppression afin de laisser toute la place au traitement d'immunothérapie qui tente d'activer le système immunitaire pour générer la meilleure réponse antitumorale (figure 2). A ce titre, une stratégie d'épargne cortisonique maximale devrait être mise en place. En tant qu'avis d'expert de faible niveau de recommandation, nous proposons l'adjonction systématique de facteurs de croissance plaquettaires, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (arTPO), à tout patient qui nécessite une intervention thérapeutique. Pour les patients nécessitant l'introduction de glucocorticostéroïdes (GC), cette stratégie permettra un sevrage plus rapide des GC. On propose la Romiplostim (Nplate®) SC à 1 µg/kg 1x/semaine à augmenter selon la réponse jusqu'à maximum 10 µg/kg[10]. A noter qu'il existe de rares cas de thromboses sous arTPO, motivant un suivi rapproché du taux de plaquettes afin d'adapter finement le traitement.

FIGURE 2

Algorithme de prise en charge thérapeutique face à une thrombopénie.



DXM : dexaméthasone ; IgIV : Immunoglobuline IV ; arTPO : agoniste du récepteur à la thrombopoïétine ; PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

Lorsque la thrombopénie est ≥ 20 G/L, nous proposons une simple surveillance clinique et biologique hebdomadaire et une réévaluation des autres traitements (anticoagulant et thrombopéniant en particulier).

Lorsque la thrombopénie est ‹ 20 G/L ou que le patient présente un saignement, le traitement global dépend de la sévérité du tableau hémorragique et des facteurs de risque de gravité (âge, anticoagulation), évalués à l'aide du score hémorragique de Khellaf modifié[6,11] (tableau 2) :

- **Score ≤ 8 (saignements légers à modérés avec peu de facteurs de risque)** : traitement par corticothérapie orale à haute dose. On privilégie la dexaméthasone orale à 40 mg 1x/j pour un possible effet plus rapide. On propose un minimum de 4 jours, à éventuellement prolonger jusqu'à la résolution des saignements et un taux de plaquettes › 30 G/L ;
- **Score › 8 (saignements sévères avec facteurs de risque importants)** : prise en charge combinant une administration d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à 1 g/kg le premier jour, avec une 2e administration à J3 en cas d'absence d'amélioration, et corticothérapie orale (cf. schéma saignements légers) ;
- Les transfusions de concentrés plaquettaires sont réservées aux saignements mettant en jeu le pronostic vital.

Dans les formes réfractaires, d'autres immunosuppresseurs peuvent être discutés, comme le Rituximab ou la Vinblastine. Pour la phase chronique du PTI, nous proposons de privilégier les arTPO.

En conclusion, le diagnostic du PTI dans un contexte d'immunothérapie est inchangé par rapport aux formes non immuno-médiées. Toutefois, le traitement diffère avec les arTPO qui ont une place centrale en 1ère ligne dans la forme immuno-médiée.

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE (AHAI)

L'AHAI est définie par une destruction accélérée des globules rouges due à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un antigène de la membrane érythrocytaire, se manifestant par une anémie le plus souvent régénérative. Les patients se présentent avec de l'asthénie, de la dyspnée, une pâleur, un souffle cardiaque, des palpitations, parfois des céphalées, des troubles de la concentration ou encore des urines foncées. Le diagnostic repose sur la prise de sang avec la mise en évidence d'une anémie normo-voire macrocytaire (macrocytose expliquée par la réticulose), régénérative (caractérisée avec l'indice de production réticulocytaire, score qui pondère le taux de réticulocytes selon l'hématocrite) et hémolytique (augmentation de la bilirubine libre et des LDH, avec une diminution quasi constante de l'haptoglobine)[10]. Classiquement, on démontre dans la plupart des cas la présence d'auto-anticorps par un test de Coombs direct positif (aussi dénommé test direct à l'anti-globuline, TDA). Celui-ci est dans 2/3 des cas dit « chaud », avec une réactivité anti-IgG et dont l'activité est maximale autour de 37°C, et dans une minorité de cas dit « froid », avec une réactivité anti C3d et associé à des agglutinines froides, qui se manifestent à basse température. Toutefois, dans l'AHAI immuno-induite, la mise en évidence de ces auto-anticorps

Tableau 2

Score de Khellaf modifié[10,11,18].

Age	› 75 ans	**+2**
Traitement	Anticoagulation efficace	**+3**
Saignements cutanés	Purpura pétéchial (localisation unique) Purpura ecchymotique localisé Purpura pétéchial (avec localisations multiples) Purpura pétéchial généralisé Purpura ecchymotique généralisé	**+1** **+2** **+2** **+3** **+4**
Saignements muqueux	Epistaxis unilatérale Epistaxis bilatérales Bulle hémorragique orale (ou saignement gingival)	**+2** **+3** **+5**
Saignements gastro-intestinaux	Hémorragie digestive sans anémie Hémorragie digestive avec anémie (perte de ›2g) et/ou choc	**+4** **+15**
Saignements urinaires	Hématurie macroscopique sans anémie Hématurie macroscopique avec anémie	**+4** **+10**
Saignements gynécologiques	Méno-métrorragie sans anémie Méno-métrorragie avec anémie	**+4** **+10**
Saignements du SNC	Tout saignement du système nerveux central	**+15**

SNC : système nerveux central.

peut manquer. Un test de Coombs positif ne serait retrouvé que dans 62-90 % des cas[12]. En cas de test de Coombs négatif avec une suspicion clinique élevée, une discussion avec le laboratoire pourrait mener à effectuer des tests de Coombs IgA, voire une élution afin d'augmenter la sensibilité. Sur 21 cas d'AHAI secondaires à un traitement par ICI décrits en France, 9 (43 %) souffraient d'une hémopathie préexistante dont 8 diagnostiquées de façon concomitante à l'AHAI[12]. Le travail de diagnostic différentiel à la recherche d'une autre cause d'anémie hémolytique et de pathologie sous-jacente (infection, maladie auto-immune, syndrome lymphoprolifératif) est donc d'autant plus important dans les formes immuno-médiées. A noter que le diagnostic de syndrome d'Evans existe lorsque l'AHAI est associée à un PTI.

Lorsque le diagnostic d'AHAI à auto-anticorps chauds est posé, les ICI doivent être suspendus, et la prise en charge médicamenteuse repose sur une corticothérapie à haute dose, initiée à 1-1,5 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, à maintenir pendant au moins 3 semaines, puis à sevrer lentement et jusqu'à correction de l'anémie avec cible › 10 g/dL[6]. En cas de maladie réfractaire ou récidivante, l'adjonction d'un immunosuppresseur d'épargne cortisonique est à considérer (ex : Rituximab, Mycophénolate mofétil ou Cyclosporine, entre autres). La transfusion et le recours à l'érythropoïétine (EPO) sont discutés au cas par cas, dans les formes sévères. Comme l'hémolyse prédispose aux thromboses, la thrombo-prophylaxie doit être systématique (sauf contre-indication). A noter également que la supplémentation par acide folique est nécessaire pour optimiser la régénération des globules rouges[10].

La prise en charge d'AHAI à auto-anticorps froids diffère et ne repose pas sur les GC. Elle ne sera pas étayée ici.

Au niveau pronostique, les formes immuno-médiées traitées par GC, éventuellement avec Rituximab dans les formes plus sévères, permettent une réponse thérapeutique dans plus de 90 % des cas avec un taux de mortalité d'environ 10 %. Concernant la question de la reprise des ICI, on dénombre 9 patients rechallengés par ICI, avec uniquement un épisode de récidive d'AHAI[12,13].

AUTRES HEM-IRAES

- **Anémie aplasique (ou aplasie médullaire)** : l'anémie aplasique est définie par une insuffisance médullaire due à une disparition partielle ou complète du tissu hématopoïétique, qui se manifeste biologiquement par une pancytopénie : anémie, thrombopénie et neutropénie. Le diagnostic est posé par l'examen de la moelle osseuse. Le traitement repose sur la corticothérapie, les G-CSF et les arTPO. Dans les cas sévères, une immunosuppression peut être discutée[6] ;
- **Lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH)** : les HLH sont définies par une dérégulation incontrôlée du système immunitaire. Les patients se manifestent avec des symptômes généraux (fièvre, asthénie, etc.), une atteinte du système réticulo-endothélial (hépato-splénomégalie, adénopathies) et des défaillances. Au niveau biologique, on retrouve diverses atteintes d'organes : une pancytopénie, des troubles de la coagulation, une cytolyse mais également un syndrome inflammatoire avec élévation de la CRP et une ferritinémie très élevée, ainsi qu'une élévation des triglycérides. La performance du H-score, outil de classification utilisé pour le HLH, n'a pas été étudié dans le cadre du HLH induit par les ICI. Le traitement repose sur une corticothérapie intraveineuse à haute dose qui peut être parfois suffisante. Dans les formes sévères ne répondant pas de manière satisfaisante à la corticothérapie, différentes options thérapeutiques existent. En seconde intention, la biothérapie par anti-IL-6R (ex : Tocilizumab) a une place dans les HLH induits par ICI[14,15]. Il a été rapporté qu'une seule dose a permis la résolution du syndrome. A noter qu'à l'instar des HLH non liés aux ICI, l'administration d'Étoposide à 150 mg/m² en une dose peut également être proposée[1,6]. Si une cause secondaire est identifiée (virale, auto-immune, etc.), c'est le traitement de cette étiologie qui est au premier plan de la prise en charge thérapeutique ;
- **Neutropénie immune** : la neutropénie est définie par un taux absolu de polynucléaires neutrophiles ‹ 1,5 G/L. Le risque infectieux est nettement augmenté lorsque le taux est ‹ 0,5 G/L. Face à une suspicion de neutropénie immune, les ICI doivent être interrompus et la recherche d'une cause alternative de neutropénie effectuée. En cas de neutropénie fébrile, des antibiotiques doivent être immédiatement administrés. Compte tenu du risque infectieux, les facteurs de croissance de la lignée blanche (« *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* », G-CSF) forment le pilier de la prise en charge médicamenteuse. Ils doivent être administrés quotidiennement jusqu'à ce que la numération leucocytaire se normalise. Il n'y a pas de recommandation concernant la corticothérapie, qu'il convient d'éviter vu le haut risque infectieux. En cas de neutropénie persistante et réfractaire aux G-CSF, la ciclosporine ou une autre ligne d'immunosuppression peut être envisagée[6,16]
- **Hémophilie acquise** : l'hémophilie acquise A (AHA) est un trouble hémorragique auto-immun caractérisé par le développement d'anticorps neutralisant contre le facteur VIII de coagulation et a été signalé comme un événement indésirable rare mais potentiellement fatal. Ces cas sont décrits à 11 reprises dans la littérature[17]. Le traitement repose sur une corticothérapie, parfois combinée à d'autres immunosuppresseurs, ainsi qu'à un traitement préventif des saignements (facteur VII activé recombinant, des transfusions itératives et éventuellement l'Emicizumab).

CONCLUSION

Le diagnostic et la prise en charge des hem-irAEs se calquent encore largement sur les manifestations des pathologies hématologiques non immuno-médiées. On commence toutefois à mieux dessiner les contours des caractéristiques singulières aux formes immuno-médiées. Le rechallenge par ICI après une hem-irAEs est désormais à considérer après discussion multidisciplinaire.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33:1217-38. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001.
2. Benkhadra M, Elazzazy S, Hamad AA, Elkhatim MS, Gulied A, Sahal AO, *et al.* Hematological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Real-World Retrospective Outcomes from a Cohort Study in Qatar. Blood. 2023;142:5378-5378. https://doi.org/10.1182/blood-2023-180648.
3. Yan T, Long M, Liu C, Zhang J, Wei X, Li F, *et al.* Immune-related adverse events with PD-1/PD-L1 inhibitors: insights from a real-world cohort of 2523 patients. Front Pharmacol. 2025;16:1519082. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1519082.
4. Rivet V, Sibaud V, Dion J, Volosov T, Biteau M, Pastissier A, Delavigne K, Cougoul P, Rauzy O, Comont T. Immune checkpoint inhibitor-related acquired amegakaryocytosis thrombocytopenia: a case report and literature review. Front Oncol. 2024;14:1353896. doi: 10.3389/fonc.2024.1353896..
5. Davis EJ, Salem JE, Young A, Green JR, Ferrell PB, Ancell KK, *et al.* Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. The Oncologist. 2019;24:584-8. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0574.
6. Michot JM. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? Eur J Cancer. 2019.
7. Smithy JW, Pianko MJ, Maher C, Postow MA, Shoushtari AN, Momtaz P, *et al.* Checkpoint Blockade in Melanoma Patients With Underlying Chronic Lymphocytic Leukemia. J Immunother. 2021;44(1):9-15. doi: 10.1097/CJI.0000000000000345.. https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000345.
8. Haddad TC, Zhao S, Li M, Patel SH, Johns A, Grogan M *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related thrombocytopenia: incidence, risk factors and effect on survival. Cancer Immunol Immunother. 2022;71(5):1157-65. doi: 10.1007/s00262-021-03068-2. .
9. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, *et al.* CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003;13:176-81. https://doi.org/10.1016/S1053-4296(03)00031-6.
10. Centre de référence maladies rares sur les cytopénies auto-immunes de l'adulte (CeReCAI). 2024. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. 2024. Disponible sur : http://www.cerecai.fr/website/datadev/article/file/1174630530671542017/pnds_pti_de_ladulte_cerecai_2024.pdf
11. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. Haematologica. 2005;90:829-32.
12. Plaçais M, Laparra A, Maria ATJ, Kramkimel N, Perret A, Manson G, *et al.* Drug-induced autoimmune hemolytic anemias related to immune checkpoint inhibitors, therapeutic management, and outcome. Am J Hematol. 2024;99:1427-30. https://doi.org/10.1002/ajh.27339.
13. Karp Leaf R, Ferreri C, Rangachari D, Mier J, Witteles W, Ansstas G, *et al.* Clinical and Laboratory Features of Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. Am J Hematol. 2019;94:563-74. https://doi.org/10.1002/ajh.25448.
14. Özdemir BC, Latifyan S, Perreau M, Fenwick C, Alberio L, Waeber G, *et al.* Cytokine-directed therapy with tocilizumab for immune checkpoint inhibitor-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. Ann Oncol. 2020;31:1775-8. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2101.
15. Walmsley CS, Schoepflin Z, De Brabandt C, Rangachari D, Berwick S, Patell R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with immune checkpoint inhibitor use: A review of the current knowledge and future directions. Blood Cells Mol Dis. 2025;110:102896. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2024.102896.
16. Boegeholz J, Brueggen CS, Pauli C, Dimitriou F, Haralambieva E, Dummer R, *et al.* Challenges in diagnosis and management of neutropenia upon exposure to immune-checkpoint inhibitors: meta-analysis of a rare immune-related adverse side effect. BMC Cancer. 2020;20:300. https://doi.org/10.1186/s12885-020-06763-y.
17. Delyon J, Mateus C, Lambert T. Hemophilia A Induced by Ipilimumab. N Engl J Med. 2011;365:1747-8. https://doi.org/10.1056/NEJMc1110923.
18. Piel-Julian M-L, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, *et al.* Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. J Thromb Haemost. 2018;16:1830-42. https://doi.org/10.1111/jth.14227.

AUTEUR CORRESPONDANT :

L. WOLFF
Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B)
Service de Médecine interne
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-mail : louis.wolff@hubruxelles.be

Toxicités neurologiques périphériques liées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Peripheral neurological toxicities of immune checkpoint inhibitors

DUVIGNEAUD Z.[1], WOLFF L.[2,3], ILZKOVITZ M.[2,3], MEERT A.-P.[2,3] et FERLINI L.[1]

[1]Service de Neurologie, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Département de Médecine interne, Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B), Université libre de Bruxelles (ULB)

[3]Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) révolutionnent le traitement des cancers, mais leur utilisation peut induire des effets indésirables immuno-médiés (irAE pour *immune-related adverse events*) neurologiques périphériques pouvant laisser des séquelles neurologiques invalidantes. Une revue détaillée de la littérature a été réalisée afin de décrire les manifestations cliniques, les méthodes diagnostiques et les options thérapeutiques des toxicités neurologiques périphériques induites par les ICI. Les atteintes périphériques incluent la myopathie et la neuropathie. Ces complications apparaissent généralement dans les semaines suivant l'initiation du traitement. Leur diagnostic repose sur la clinique, l'électromyographie, la ponction lombaire, et la recherche d'autoanticorps spécifiques. Dans certains cas, le recours à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut s'avérer contributive au diagnostic. Le traitement de première ligne est fondé sur les corticoïdes, auxquels peuvent s'ajouter immunoglobulines IV ou échanges plasmatiques en cas de forme sévère. Une escalade thérapeutique est nécessaire dans les cas résistants. La reprise d'un ICI après un irAE neurologique reste controversée et dépend du type et de la gravité de la toxicité initiale. La reconnaissance précoce et une prise en charge rapide des toxicités neurologiques périphériques des ICI sont essentielles pour limiter la mortalité et la morbidité du patient. Une approche diagnostique structurée et une collaboration multidisciplinaire sont primordiales. Des études supplémentaires sont nécessaires pour guider le rechallenge thérapeutique.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 78-85

Doi : 10.30637/2026.25-l11

Mots-clés : inhibiteurs de point de contrôle immunitaires, neuropathie

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have transformed cancer therapy, but their use can lead to peripheral neurological immune-related adverse events (irAEs) that may result in disabling sequelae. A comprehensive review of the literature was conducted to characterize the clinical manifestations, proposed pathophysiological mechanisms, diagnostic strategies, and therapeutic approaches for ICI-induced peripheral neurological toxicities. Peripheral neurological complications include myopathy and neuropathy, which typically occur within weeks of ICI initiation. Diagnosis relies on clinical evaluation, electromyography, cerebrospinal fluid analysis, and the detection of specific autoantibodies. First-line treatment is based on corticosteroids, with the addition of intravenous immunoglobulins (IVIG) or plasmapheresis in severe cases. Therapeutic escalation may be necessary in resistant forms. The safety of ICI rechallenge after a neurological irAE remains controversial and should be guided by the type and severity of the initial toxicity. Early recognition and prompt management of ICI-induced peripheral neurological toxicities are crucial to minimize patient morbidity. A structured diagnostic approach and multidisciplinary collaboration are essential. Further studies are needed to guide safe and effective rechallenge strategies.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 78-85

Doi : 10.30637/2026.25-l11

Keywords : immune checkpoint inhibitors, neuropathy

INTRODUCTION

La toxicité neurologique périphérique (irAE pour *immune-related adverse events*) induite par les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) regroupe l'ensemble des manifestations neurologiques périphériques survenant après introduction d'ICI dans le traitement des pathologies cancéreuses[1,2]. C'est un effet secondaire rare mais potentiellement sévère pouvant menacer le pronostic du patient. La prise en charge diagnostique est cruciale pour initier une prise en charge thérapeutique précoce, essentielle à la réduction de la morbidité et à l'amélioration du pronostic[2-4].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les irAE neurologiques sont rapportés chez environ 1 à 3 % des patients sous ICI en monothérapie et jusqu'à 12 % lors des traitements combinés[2,3]. Les atteintes périphériques sont plus fréquentes que les atteintes centrales et sont principalement représentés par les neuropathies, qui concernent environ 3 % des patients sous ICI[1]. Tous les types de neuropathie sont représentés et peuvent être classés, par ordre de fréquence, en polyradiculonévrite (de présentation clinique similaire au syndrome de Guillain-Barré), en polyneuropathies périphériques longueur-dépendantes, en neuropathies des nerfs crâniens, en neuropathies autonomiques, en ganglionopathies, et, beaucoup plus rarement, en neuropathies des petites fibres ainsi qu'en mononévrite multiple (multinévrite). Les myopathies concernent jusqu'à un tiers des irAE neurologiques et sont donc rapportés jusqu'à 1 % des patients sous ICI. Elles débutent tôt, dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement. La myasthénie gravis a été décrite comme un effet secondaire neurologique des ICI, avec une incidence estimée entre 0,1 % et 0,2 % des patients[5,6]. Toutefois, il apparaît de plus en plus clairement que cette entité relève moins d'une véritable myasthénie gravis isolée que d'un syndrome de chevauchement incluant syndrome myasthéniforme, myosite et myocardite, regroupés sous le terme de « syndrome triple M », dans lequel les patients ne présentent pas nécessairement l'ensemble des manifestations cliniques[7]. Les premières descriptions semblent avoir été influencées par un biais de classification, assimilant à une myasthénie gravis des présentations atypiques. En effet, plusieurs travaux ont remis en question ce diagnostic, en raison de l'absence de fatigabilité musculaire typique, d'altération de la transmission neuromusculaire en étude électrophysiologique, ainsi que de la faible corrélation entre la présence d'anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine (anti-AChR) ou contre la *Muscle specific kinase* (anti-MuSK) et les signes cliniques évocateurs[8]. Par ailleurs, ces anticorps peuvent parfois être détectés de manière transitoire, y compris chez des patients ne présentant aucun syndrome myasthéniforme[8,9]. L'ensemble de ces observations suggère que les cas rapportés comme « myasthénie gravis post-ICI » correspondent en réalité le plus souvent à des myosites, dont les localisations atypiques (diaphragme, muscles oculomoteurs) expliqueraient la symptomatologie[8,10,11].

FACTEURS DE RISQUE

Les principaux facteurs de risque de toxicité neurologique induite par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) se répartissent en plusieurs catégories. Les atteintes neurologiques périphériques sont principalement associées aux anti-PD-1, seuls ou en combinaison avec les anti-CTLA-4, comparativement aux traitements par anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4 seuls[3,12]. Par ailleurs, des antécédents de maladies auto-immunes constituent un facteur de risque important[4]. Bien que ces pathologies ne soient pas considérées comme une contre-indication formelle aux ICI[12], la majorité des irAE observés chez ces patients restent généralement bénins et répondent au traitement[13-15]. En revanche, la situation est différente en présence de maladies neuromusculaires préexistantes, qu'elles soient idiopathiques ou paranéoplasiques. Plusieurs études ont rapporté un risque élevé d'exacerbations sévères dans ce contexte, parfois irréversibles et potentiellement mortelles, comme dans la myasthénie gravis (avec recours à la ventilation mécanique) ou d'autres syndromes auto-immuns neuromusculaires, y compris chez des patients en rémission[16-19].

Face à ces risques, les recommandations consensuelles de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) montrent l'importance d'un encadrement rigoureux des patients atteints de myasthénie grave avant l'initiation du traitement par ICI. Cela inclut une évaluation préalable, une surveillance rapprochée, ainsi que la possibilité de maintenir ou d'initier un traitement immunosuppresseur pour réduire le risque de toxicité[20]. Toutefois, cette approche pourrait diminuer l'efficacité antitumorale de l'immunothérapie, ce qui nécessite une discussion approfondie avec le patient. Chez les patients atteints de syndromes paranéoplasiques bien définis (tels que neuropathies paranéoplasiques, syndrome myasthénique de Lambert-Eaton ou myosite), une évaluation individualisée du rapport bénéfice-risque est indispensable, étant donné les risques élevés de décompensation neurologique après traitement par ICI[16,17,19]. Bien que les données disponibles ne justifient pas un dépistage systématique des autoanticorps, un dépistage ciblé peut s'avérer pertinent dans certaines populations à risque. Par exemple, la recherche d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine est recommandée chez les patients atteints de thymome, en raison du risque accru de myopathie immunitaire[21]. De même, la recherche d'anticorps paranéoplasiques peut être envisagée chez les patients atteints de cancers à haut risque, comme le cancer du poumon à petites cellules, afin d'anticiper une éventuelle auto-immunité révélée par l'ICI[1]. Cependant, il est important de souligner que la présence d'autoanticorps neuronaux ne s'accompagne pas toujours de symptômes neurologiques[22], ce qui rend l'interprétation des résultats complexe et nécessite une prise de décision clinique individualisée. En dépit de l'absence de données robustes dans la

littérature, un suivi rapproché des patients présentant des auto-anticorps avant l'initiation d'un traitement par ICI peut se justifier. Enfin, le type de cancer traité semble également influencer le risque de toxicité neurologique. Cela peut s'expliquer en partie par une utilisation plus fréquente des ICI dans certaines indications, comme c'est le cas pour le mélanome[2-4,8]. En revanche, les données concernant le cancer pulmonaire non à petites cellules sont plus nuancées, certaines études suggérant une association plus faible avec les irAE neurologiques[23].

DIAGNOSTIC

L'examen neurologique constitue un outil précieux, fournissant des informations essentielles pour localiser la lésion et orienter le diagnostic. Il permet ainsi de restreindre les diagnostics différentiels et de cibler les examens complémentaires nécessaires. Dans un souci d'optimisation de la prise en charge, nous proposons de distinguer quatre tableaux cliniques principaux, en fonction du type d'atteinte prédominante :

- Atteinte essentiellement (ou purement) motrice ;
- Atteinte essentiellement (ou purement) sensitive ;
- Atteinte mixte sensitivo-motrice ;
- Atteinte purement autonomique

Le bilan de base devant une suspicion d'atteinte neurologique périphérique liée aux ICI comprend un ensemble d'examens biologiques, et parfois le recours à l'IRM, visant à exclure des diagnostics différentiels (notamment les métastases tumorales au niveau du système nerveux périphérique ou centrale, leptoméningée en particulier) ou des comorbidités pouvant moduler la présentation clinique[12,24]. Il inclut un dosage de l'HbA1c, de la TSH et des hormones thyroïdiennes libres (T_4), ainsi que des vitamines B12, folates et éventuellement de l'homocystéine. Une électrophorèse des protéines sériques (EEP) avec immunofixation est également recommandée. Il convient d'évaluer la créatine kinase (CK) et la troponine en cas de suspicion de myosite, et de dépister les infections pouvant donner une atteinte neurologique (syphilis, maladie de Lyme, VIH, hépatites B et C). Une évaluation de la fonction rénale et hépatique, un hémogramme et une CRP complètent ce bilan. L'électroneuromyogramme (ENMG) est un examen clé pour identifier le type et la localisation de l'atteinte neuromusculaire. Une IRM peut être indiquée selon le tableau clinique : cérébrale (en cas d'atteinte des nerfs crâniens), médullaire pour explorer une atteinte spinale (exclure atteinte leptoméningée et/ou un syndrome de la queue de cheval), plexique, et musculaire en cas de suspicion de myopathie. Enfin, la ponction lombaire peut également apporter des éléments diagnostiques, en particulier pour exclure une atteinte leptoméningée ou infectieuse, et pour mettre en évidence une dissociation albumino-cytologique évocatrice de polyradiculonévrite.

ATTEINTE MOTRICE

Myopathie

La myosite induite par les ICI débute généralement plus précocement que la neuropathie, souvent dès le premier ou le deuxième cycle de traitement. Environ 5 % des patients présentent une éruption cutanée évocatrice de dermatomyosite, fréquemment associée à la présence d'anticorps anti-TIF1γ.a Elle associe une faiblesse musculaire, des crampes et éventuellement des fasciculations. Il peut y avoir une atteinte pseudo-bulbaire caractérisée par une diplopie, une dysphasie et une détresse respiratoire[8]. Le tableau clinique peut se compliquer par l'association d'une myocardite et d'une atteinte de la jonction neuromusculaire, une triade parfois désignée sous le terme de « Triple M » (myopathie, myasthénie, myocardite). La prise en charge spécifique de la myopathie est abordée dans un autre chapitre de cette édition.

Myasthénie

Bien que la forme isolée soit théoriquement possible, aucun cas de trouble isolé de la jonction neuromusculaire d'origine immunitaire n'a clairement été identifié à ce jour[16]. En revanche, une atteinte de la jonction neuromusculaire d'origine immunitaire a été suspectée chez 15 % des patients présentant une myopathie liée à l'immunothérapie. Le tableau clinique diffère notablement des formes idiopathiques. L'évolution est généralement monophasique. Les symptômes sont souvent plus sévères, avec une atteinte bulbaire et respiratoire marquée, comprenant diplopie, dysphagie et détresse respiratoire, tandis que la fatigabilité typique peut être absente. La mortalité précoce est élevée, imposant une prise en charge agressive en phase aiguë par immunosuppression, incluant corticostéroïdes, échanges plasmatiques ou immunoglobulines intraveineuses. L'immunosuppression au long cours est rarement nécessaire, et chez les survivants, le taux de handicap à long terme reste faible.

Sur le plan immunologique, la séropositivité pour les anticorps anti-AchR est faible et peu spécifique. Ces anticorps peuvent également être retrouvés chez des patients atteints de myopathie liée aux ICI sans véritable myasthénie. L'ENMG joue un rôle clé dans le diagnostic, en mettant en évidence un décrément à la stimulation répétée, en faveur d'une atteinte de la jonction neuromusculaire. En cas de suspicion, il est essentiel d'éviter les médicaments susceptibles de précipiter une crise myasthénique, notamment certains antibiotiques, bêtabloquants ou inhibiteurs calciques.

Syndrome de Lambert-Eaton (LEMS)

Cette manifestation est rare, représentant moins de 1 % des cas[4,25]. Comme pour les autres syndromes paranéoplasiques, il est tout à fait possible que l'ICI révèle une condition latente préexistante au traitement, plutôt que de l'induire. Toutefois, l'ICI paraît nécessaire pour potentialiser la réponse immunitaire qui, si elle est dirigée contre des antigènes exprimés dans le système nerveux périphérique (les P/Q *voltage-gated calcium channel* (VGCC) dans le cas de la LEMS), pourrait conduire à des syndromes paranéoplasiques se manifestant sous forme d'effets indésirables neurologiques liés aux ICI[26]. Cliniquement, le LEMS peut s'accompagner d'une atteinte sensitive. Le diagnostic repose sur la détection des anticorps anti-VGCC et sur l'ENMG, qui montre typiquement une diminution de l'amplitude des potentiels d'action musculaires composés (CMAPs) au repos, liée à une libération réduite d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Après une stimulation nerveuse répétitive à haute fréquence (entre 20 et 50 Hz) ou une contraction musculaire volontaire maximale de courte durée, on observe une augmentation marquée de l'amplitude des CMAPs, souvent supérieure à 100 %. Ce phénomène, appelé facilitation post-exercice, est caractéristique d'une atteinte présynaptique. Ce profil contraste avec celui de la myasthénie grave, dans laquelle l'ENMG révèle plutôt une réponse décrémentielle lors de stimulations répétitives à basse fréquence.

ATTEINTE SENSITIVE

Ganglionopathie

La ganglionopathie est une neuropathie qui touche l'ensemble des fibres sensitives, responsable de troubles sensitifs diffus incluant paresthésies, dysesthésies et hypoesthésies, souvent asymétriques et non longueur-dépendant, et/ou d'une ataxie proprioceptive responsable de trouble de la marche et de la coordination. L'ENMG met en évidence une atteinte sensitive pure. La ganglionopathie peut représenter une manifestation paranéoplasique[27] ou être une complication d'une chimiothérapie[28]. Dans ce contexte et en cas de doute, le dosage des anticorps onconeuronaux est recommandé.

Neuropathie des petites fibres

La neuropathie des petites fibres se manifeste par des douleurs neuropathiques (brûles, picotements, démangeaisons), des paresthésies et une allodynie, parfois associées à une atteinte du système nerveux autonome. L'ENMG est généralement normal en raison d'une épargne des grosses fibres sensitives. Le diagnostic peut être complété par un sudoscan, des tests dysautonomiques (*tilt test*, Valsalva), ou une biopsie cutanée (mais rarement réalisée). Une étiologie toxique, en particulier liée aux chimiothérapies, doit systématiquement être évoquée.

ATTEINTE MIXTE SENSITIVE-MOTRICE

Polyradiculonévrite

Il s'agit de la forme la plus fréquente et la plus sévère des neuropathies périphériques. Elle se manifeste par une atteinte sensitivomotrice ascendante d'installation subaiguë, parfois associée à des douleurs neuropathiques aux membres inférieurs. L'ENMG peut révéler un profil démyélinisant, axonal ou mixte. Le bilan initial doit inclure le dosage des anticorps anti-gangliosides et une ponction lombaire à la recherche d'une dissociation albumino-cytologique. L'évaluation de la fonction respiratoire et de la déglutition est essentielle, car elle conditionne le pronostic. Il convient de noter que cette entité se distingue du syndrome de Guillain-Barré classique par l'absence de dissociation albumino-cytologique dans environ 50 % des cas, une fréquence plus faible des anticorps anti-gangliosides, une atteinte respiratoire généralement moins sévère, ainsi qu'une réponse au traitement par corticoïdes à la place des IVIG[4,29,30].

Polyneuropathie sensitivo-motrice longueur-dépendante

Cette neuropathie s'exprime par une atteinte symétrique des membres inférieurs, associant trouble sensitifs distaux et faiblesse musculaire. L'ENMG objective une neuropathie sensitivomotrice symétrique d'allure axonale et/ou démyélinisante. Bien que, dans les cas cliniques pertinents, le traitement par chimiothérapie neurotoxique en constitue la cause principale[28], dans le contexte d'un traitement incluant des ICI, une origine paranéoplasique doit être systématiquement évoquée, ce qui justifie le dosage des anticorps onconeuronaux, en particulier des anticorps anti-Hu et anti-MAG[27].

Neuropathie des nerfs crâniens

L'atteinte des nerfs crâniens, bien que rare, peut survenir dans le cadre d'une neuropathie périphérique immuno-médiée. Le diagnostic différentiel principal reste toutefois une atteinte leptoméningée. Les nerfs les plus fréquemment touchés sont le nerf facial (VII), suivi par le nerf vestibulocochléaire (VIII), le nerf optique (II), et le nerf trochléaire (IV). Ces atteintes sont bilatérales dans environ 44 % des cas. Elles peuvent s'intégrer dans un tableau de polyradiculonévrite ou survenir de manière isolée[31].

Multinévrite

Cette entité se caractérise par des atteintes motrices et/ou sensitives asymétriques, douloureuses, survenant dans des territoires nerveux bien définis. Le début est souvent aigu, avec une évolution vers un déficit plus diffus, parfois confluant. L'ENMG met en évidence une polyneuropathie axonale asymétrique sensitivomotrice, compatible avec une multinévrite. Ce tableau impose l'élimination d'une cause paranéoplasique avec le dosage des anticorps

onconeuronaux, ou vasculitiques avec un bilan biologique (ANCA, ANA, cryoglobulines et sérologie infectieuse : VHB, VHC, VIH, maladie de Lyme)[32,33].

Atteinte autonomique

L'atteinte des petites fibres peut également se manifester sans autre signe systémique que l'atteinte du système nerveux autonome[34]. Dans ces situations, il est essentiel d'exclure d'autres causes de dysautonomie, en particulier le diabète, l'insuffisance surrénalienne, l'infection par le VIH, l'amyloïdose ou encore le botulisme. L'évaluation des comorbidités chroniques préexistantes (par exemple, maladie de Parkinson ou neuropathies auto-immunes) est également recommandée. Enfin, en cas de suspicion de syndrome paranéoplasique, la recherche d'anticorps spécifiques peut être réalisée (notamment les anticorps anti-récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine ganglionnaire, anti-Hu et anti-canaux calciques voltage-dépendants de type N)[35].

Neuropathie entérique

La neuropathie entérique est très rare mais potentiellement sévère, caractérisée par une atteinte isolée du système nerveux entérique[34]. Cliniquement, elle se présente sous forme de pseudo-obstruction intestinale mais, en cas d'atteinte sévère, elle peut également s'associer à des troubles de la déglutition[36,37]. Le diagnostic repose sur des biopsies entériques profondes permettant d'évaluer le plexus sous-muqueux de Meissner pour détecter la neuropathie. En cas de doute persistant malgré les biopsies endoscopiques, des biopsies chirurgicales en pleine épaisseur peuvent être envisagées[37]. Étant donné que l'évolution peut être rapide, un traitement immunomodulateur doit être envisagé dès la suspicion clinique.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

Selon les recommandations actuelles, le traitement des effets indésirables liés à l'immunothérapie (irAEs) doit être individualisé, en fonction de leur sévérité (selon la classification CTCAE, cf. tableau) et du phénotype[38,39]. En cas d'atteintes multiples (par exemple dans les syndromes de chevauchement comme la triple M), la prise en charge cible en priorité la complication la plus grave. Ainsi, en présence d'atteintes neurologiques périphériques, le traitement d'une toxicité sévère (ex : myocardite) prévaut souvent sur les autres irAEs. Les irAEs neurologiques périphériques légers (grade 1 : atteinte légère sans interférence fonctionnelle et symptômes non préoccupants pour le patient) peuvent être pris en charge en ambulatoire, généralement par interruption ou arrêt de l'ICI[12]. À noter que pour certaines entités comme la myasthénie ou le syndrome de Guillain-Barré, le grade 1 n'est pas reconnu. En cas de symptômes modérés (grade 2 : interférence partielle avec les activités de la vie quotidienne, symptômes préoccupants), une approche attentive peut être adoptée avec reprise du traitement après résolution. Dans certains cas, notamment si les symptômes progressent, une corticothérapie par prednisone à 0,5-1 mg/kg/j peut être instaurée[12].

En général, à l'exception de la myasthénie où une faiblesse modérée (MGFA classe II) peut correspondre au grade 2, toute faiblesse musculaire (ex. : steppage, paraparésie, atteinte proximale, paires crâniennes), signes bulbaires ou respiratoires (dysarthrie, dysphagie), troubles de la marche ou évolution rapide indiquent une forme sévère (grade 3-4), justifiant une hospitalisation. Le traitement hospitalier repose sur une corticothérapie intraveineuse à forte dose (méthylprednisolone 2-4 mg/kg/j, jusqu'à 1 g/j pendant 3-5 jours)[12,40]. Les corticoïdes exercent un effet immunosuppresseur non spécifique via l'inhibition de la synthèse et de la signalisation des cytokines inflammatoires, l'induction de l'apoptose

Tableau

Prise en charge en fonction du grade de sévérité.

Gradation	Prise en charge
Grade 1 : asymptomatique ou symptômes légers Observations cliniques ou diagnostiques uniquement	Aucune intervention nécessaire Poursuivre l'immunothérapie sauf en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration des symptômes
Grade 2 : modéré Symptômes modérés, impact minimal sur les activités instrumentales de la vie quotidienne adaptées à l'âge	- Arrêter l'ICI - Avis neurologique - Gestion non opioïde de la douleur neuropathique (ex. : prégabaline, gabapentine, duloxétine) - Initier une corticothérapie avec prednisone 0.5-1 mg/kg/jour, puis diminution progressive sur 4-6 semaines
Grade 3/4 : sévère ou cliniquement significatif +/- menaçant pour le pronostic vital Limitation des activités de la vie quotidienne	- Arrêt définitif de l'ICI - Avis neurologique - Hospitalisation pour administration d'équivalent prednisone 2-4 mg/kg/jour ou méthylprednisolone en bolus (1 g/jour) et envisager une perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IVIG) ou une plasmaphérèse en l'absence d'amélioration ou d'aggravation après < 7 jours. Considérer autres thérapies en fonction de la présentation clinique.

Sur base de *US Department of Health and Human Services*[38]

des lymphocytes T, et la limitation de la migration leucocytaire[41]. Cet effet peut compromettre l'action antitumorale des ICI. Des données rétrospectives suggèrent que leur utilisation à haute dose pourrait diminuer la survie globale et sans progression[42,43]. Il est donc essentiel de limiter leur emploi à la dose minimale efficace et pour la durée la plus courte possible. En l'absence d'amélioration dans un délai de 7 à 14 jours, un traitement de deuxième ligne peut être envisagé : échanges plasmatiques (EP) ou immunoglobulines intraveineuses (IVIG). Des études dans les pathologies non liées aux ICI montrent une efficacité comparable entre EP (5 à 7 séances) et IVIG (0,4 g/kg/j pendant 5 jours), bien que certains recommandent les EP pour leur effet plus rapide[44,45]. L'utilisation d'EP réduit rapidement les auto-anticorps circulants et peut également éliminer les ICI présents dans le sang. L'action immunomodulatrice des IVIG est complexe et inclut probablement la neutralisation des auto-anticorps, du complément et des cytokines[46]. Contrairement aux formes non immunomédiées, la polyradiculonévrite aiguë démyélinisante induite par ICI peut répondre aux corticoïdes. Toutefois, le recours rapide au traitement de deuxième ligne (EP) pourrait permettre de réduire l'exposition aux corticoïdes. On propose généralement une décroissance des corticoïdes sur 4 à 8 semaines, à adapter au cas par cas. Des immunosuppresseurs épargneurs de corticoïdes, tels que le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine (inhibant la prolifération des lymphocytes), peuvent aussi être employés, notamment si les patients rechutent ou deviennent dépendants aux stéroïdes[1]. Les irAEs associés à des autoanticorps pathogènes (ex. : myasthénie auto-immune, Triple M, neuropathies) peuvent bénéficier de traitements ciblant les lymphocytes B comme le rituximab[47].

Le traitement idéal des irAEs consisterait à traiter les lésions immunomédiées sans compromettre l'effet antitumoral. Ce « découplage » pourrait être obtenu par des traitements immunomodulateurs ciblant certaines cytokines, dont l'immunosuppression est pincée et limitée à certaines voies spécifiques par rapport aux corticostéroïdes. Ils sont associés dans des études rétrospectives à un effet bénéfique sur l'irAE tout en permettant de maintenir une réponse antitumorale. Ceci a été observé avec le Tocilizumab qui cible l'IL-6R[48,49]. A noter également des cas rapportant une efficacité du blocage de l'IL-6 dans des myosites ou myocardites réfractaires aux corticoïdes et aux IVIG[50]. La stimulation de l'IL-6R entraîne la sécrétion d'IL-17 par les cellules Th17, ce qui inhibe les lymphocytes T régulateurs. Le blocage de l'IL-17 est efficace dans les irAEs gastro-intestinaux et cutanés, mais n'a pas encore été utilisé dans les irAEs du système nerveux périphérique. Les effets des anti-TNF ne sont pas encore clairs sur la réponse tumorale, et leurs rôles dans les irAEs neurologiques restent incertains[51]. De plus, dans les myosites non immuno-médiées, certains anti-TNF ont été associés à l'induction de la maladie[52].

PRONOSTIC

Le pronostic des atteintes neurologiques dépend de la sévérité et de la rapidité de la prise en charge. Les atteintes musculaires, en particulier lorsqu'elles s'accompagnent d'une atteinte myocardique, représentent les complications neurologiques les plus sévères, avec un pronostic défavorable et un taux de mortalité supérieur à 20 %[53,54]. Bien que la mortalité soit plus faible dans les neuropathies périphériques, le risque de séquelles persistantes reste élevé, avec un taux de chronicité avoisinant les 35 %, en particulier dans les formes de polyradiculonévrite[30,55]. De manière générale, la récupération est plus fréquemment décrit dans les neuropathies de grade 1 et 2[4].

RECHALLENGE

La réintroduction des ICI après une toxicité neurologique périphérique initiale nécessite une approche prudente. Les données actuelles suggèrent que, chez certains patients ayant présenté des neuropathies périphériques de grade 1-2 avec une amélioration significative après traitement, une reprise des ICI peut être possible, avec un risque de récidive rapporté de moins de 20 %[56]. Il est cependant fortement déconseillé de reprendre un traitement par ICI en cas de myosite sévère avec atteinte cardiaque ou de toxicité neurologique sévère compte tenu de la mortalité élevée rapportée dans ces formes[1,56]. Avant de procéder à une reprise du traitement, il est donc recommandé d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice-risque pour chaque patient, en tenant compte de la sévérité de la toxicité précédente et de l'état neurologique actuel.

BIBLIOGRAPHIE

1. O'Hare M, Guidon AC. Peripheral nervous system immune-related adverse events due to checkpoint inhibition. Nat Rev Neurol. 2024;20(9):509-25.
2. Birzu C, Thomas A, Younan N, Psimaras D. Toxicité neurologique des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Correspondances en Onco-Urologie. 2020;11(1):43-6.
3. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. Curr Opin Neurol. 2017;30(6):659-68.
4. Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñiz-Castrillo S, Honnorat J, *et al*. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. Neurology. 2021;96(16):754-66.
5. Alghabban A, Corke L, Katzberg H, Bril V, Barnett-Tapia C, Mason W, *et al.* Myasthenia Gravis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. JTO Clin Res Rep. 2025;6(5):100772.
6. Vogrig A, Dentoni M, Florean I, Cellante G, Domenis R, Iacono D, *et al*. Prediction, prevention, and precision treatment of immune checkpoint inhibitor neurological toxicity using autoantibodies, cytokines, and microbiota. Front Immunol. 2025;16:1548897.
7. Lipe DN, Qdaisat A, Krishnamani PP, Nguyen TD, Chaftari P, El Messiri N, *et al*. Myocarditis, Myositis, and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. Diagnostics (Basel). 2024;14(16):1794.
8. Plomp L, Chassepot H, Psimaras D, Maisonobe T, Mensi E, Leonard-Louis S, *et al.* Features of myositis and myasthenia gravis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a multicentric, retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2025;50:101192.
9. Maddison P, Sadalage G, Ambrose PA, Jacob S, Vincent A. False-positive acetylcholine receptor antibody results in patients without myasthenia gravis. J Neuroimmunol. 2019;332:69-72.
10. Vicino A, Hottinger AF, Latifyan S, Boughdad S, Becce F, Prior JO, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis: diagnostic pitfalls and imaging contribution in a real-world, institutional case series. J Neurol. 2024;271(4):1947-58.
11. Shelly S, Triplett JD, Pinto MV, Milone M, Diehn FE, Zekeridou A, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated myopathy: a clinicoseropathologically distinct myopathy. Brain Commun. 2020;2(2):fcaa181.
12. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39(36):4073-126.
13. Gutzmer R, Koop A, Meier F, Hassel JC, Terheyden P, Zimmer L *et al.* ; German Dermatooncology Group (DeCOG). Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity. Eur J Cancer. 2017;75:24-32.
14. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot JM, Routier E, Taillade L, *et al.* Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. Eur J Cancer. 2018;91:21-9.
15. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, *et al.* Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. Ann Oncol. 2017;28(2):368-76.
16. Farina A, Birzu C, Elsensohn MH, Picca A, Muñiz-Castrillo S, Vogrig A, *et al.* Neurological outcomes in immune checkpoint inhibitor-related neurotoxicity. Brain Commun. 2023;5(3):fcad169.
17. Manson G, Maria ATJ, Poizeau F, Danlos FX, Kostine M, Brosseau S, *et al.* Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. J Immunother Cancer. 2019 3;7(1):337.
18. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, Rodgers TE, Lin H, Suarez-Almazor ME, *et al.* Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. J Immunother Cancer. 2019;7(1):319.
19. Sechi E, Markovic SN, McKeon A, Dubey D, Liewluck T, Lennon VA, *et al.* Neurologic autoimmunity and immune checkpoint inhibitors: Autoantibody profiles and outcomes. Neurology [Internet]. 27 oct 2020 [cité 5 juin 2025];95(17). Disponible sur: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000010632
20. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, *et al.* International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021;96(3):114-22.
21. Mammen AL, Rajan A, Pak K, Lehky T, Casciola-Rosen L, Donahue RN, *et al.* Pre-existing antiacetylcholine receptor autoantibodies and B cell lymphopaenia are associated with the development of myositis in patients with thymoma treated with avelumab, an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1. Ann Rheum Dis. 2019;78(1):150-2.
22. Farina A, Villagrán-García M, Vogrig A, Zekeridou A, Muñiz-Castrillo S, Velasco R, *et al.* Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndromes. Lancet Neurol. 2024;23(1):81-94.
23. Basak EA, Vermeer NS, de Joode K, Hurkmans DP, Velthuis DEM, Oomen-de Hoop E, *et al.* Associations between patient and disease characteristics and severe adverse events during immune checkpoint inhibitor treatment: An observational study. Eur J Cancer. 2022;174:113-20.
24. Reynolds KL, Guidon AC. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Neurologic Toxicity: Illustrative Case and Review of the Literature. Oncologist. 2019;24(4):435-43.
25. Griñán-Ferré C, Sarroca S, Ivanova A, Puigoriol-Illamola D, Aguado F, Camins A, *et al.* Epigenetic mechanisms underlying cognitive impairment and Alzheimer disease hallmarks in 5XFAD mice. Aging (Albany NY). 2016;8(4):664-84.
26. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(9):535-48.
27. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JCG, Desestret V, Dubey D, *et al.* Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(4):e1014.
28. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2008;13(1):27-46.
29. Li Y, Zhang X, Zhao Z. Guillain-Barré Syndrome-Like Polyneuropathy Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of 33 Cases. BioMed research international [Internet]. 19 août 2021 [cité 8 juin 2025];2021. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458371/
30. Janssen JBE, Leow TYS, Herbschleb KH, Gijtenbeek JMM, Boers-Sonderen MJ, Gerritsen WR, *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor-related Guillain-Barré Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. J Immunother. 2021;44(7):276-82.

31. Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Skowron F, *et al.* Cranial nerve disorders associated with immune checkpoint inhibitors. Neurology. 2021;96(6):e866-75.
32. McLeod JG. Investigation of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;58(3):274-83.
33. Pacut P, Gwathmey KG. Top 10 Clinical Pearls in Vasculitic Neuropathies. Semin Neurol. 2025;45(1):112-21.
34. Tezuka T, Okuzumi S, Nakashima C, Ide T, Imai S, Mitsuboshi S, *et al.* Dysautonomia associated with immune checkpoint inhibitors. J Neurol. 2023;270(7):3413-23.
35. Nakane S, Koike H, Hayashi T, Nakatsuji Y. Autoimmune Autonomic Neuropathy: From Pathogenesis to Diagnosis. Int J Mol Sci. 2024;25(4):2296.
36. Bhatia S, Huber BR, Upton MP, Thompson JA. Inflammatory enteric neuropathy with severe constipation after ipilimumab treatment for melanoma: a case report. J Immunother. 2009;32(2):203-5.
37. Appelbaum J, Wells D, Hiatt JB, Steinbach G, Stewart FM, Thomas H, *et al.* Fatal enteric plexus neuropathy after one dose of ipilimumab plus nivolumab: a case report. J Immunother Cancer. 2018;6(1):82.
38. US Department of Health and Human Services NIH, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. 2017 [cité 9 juin 2025]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
39. Barron CC, Stefanova I, Cha Y, Elsolh K, Zereshkian A, Gaafour N, *et al.* Chronic immune-related adverse events in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review. J Immunother Cancer. 2023;11(8):e006500.
40. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(12):1217-38.
41. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Mol Cell Endocrinol. 2011;335(1):2-13.
42. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, *et al.* High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. Cancer. 2018;124(18):3706-14.
43. Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. J Thorac Oncol. 2018;13(11):1771-5.
44. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(9):CD002063.
45. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016;87(4):419-25.
46. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. Nat Rev Neurol. 2015;11(2):80-9.
47. Deftereos SN, Georgonikou D. Effectiveness of rituximab in treating immune-checkpoint-inhibitor-induced immune-related adverse events: results of a systematic review. Ann Oncol. 2021;32(2):282-3.
48. Hailemichael Y, Johnson DH, Abdel-Wahab N, Foo WC, Bentebibel SE, Daher M, *et al.* Interleukin-6 blockade abrogates immunotherapy toxicity and promotes tumor immunity. Cancer Cell. 2022;40(5):509-523.e6.
49. Tsukamoto H, Fujieda K, Senju S, Ikeda T, Oshiumi H, Nishimura Y. Immune-suppressive effects of interleukin-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. Cancer Sci. 2018;109(3):523-30.
50. Doms J, Prior JO, Peters S, Obeid M. Tocilizumab for refractory severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Ann Oncol. 2020;31(9):1273-5.
51. Chen AY, Wolchok JD, Bass AR. TNF in the era of immune checkpoint inhibitors: friend or foe? Nat Rev Rheumatol. 2021;17(4):213-23.
52. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(5):279-89.
53. Rossi S, Gelsomino F, Rinaldi R, Muccioli L, Comito F, Di Federico A, *et al.* Peripheral nervous system adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. J Neurol. 2023;270(6):2975-86.
54. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis: Expanding the Spectrum of Cardiac Complications of the Immunotherapy Revolution. Circulation. 2018;138(7):743-5.
55. Gougis P, Jochum F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Vignes B, *et al.* Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade-a worldwide perspective. EClinicalMedicine. 2024;70:102536.
56. Eskian M, Singh B, Zubiri L, Burton LB, Philpotts L, Reynolds K, *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge Following Neurologic Immune-Related Adverse Events in Cancer Patients: A Systematic Review (P8-1.002). Neurology. 2022;98(18_supplement):2730.

AUTEUR CORRESPONDANT :

L. FERLINI
H.U.B - Hôpital Erasme
Service de Neurologie
Route de Lennik, 808 – 1070 Bruxelles
E-mail : lorenzo.ferlini@hubruxelles.be

Toxicités neurologiques centrales liées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Central neurological toxicities of immune checkpoint inhibitors

DUVIGNEAUD Z.[1], ILZKOVITZ M.[2,3], WOLFF L.[2,3], MEERT A.-P.[2,3] et FERLINI L.[1]

[1]Service de Neurologie, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Département de Médecine interne, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

[3]Centre de Compétence en Gestion des Immunotoxicités, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) révolutionnent le traitement des cancers, mais leur utilisation peut induire des effets indésirables immuno-médiés (irAE - *immune-related adverse events*) neurologiques centraux, rares mais sévères, pouvant engager le pronostic vital. Une revue détaillée de la littérature a été réalisée afin de décrire les manifestations cliniques, les mécanismes physiopathologiques supposés, les méthodes diagnostiques et les options thérapeutiques des toxicités neurologiques centrales induites par les ICI. Les atteintes centrales incluent méningite aseptique, encéphalite auto-immune, syndromes paranéoplasiques, vasculites, lésions démyélinisantes, et plus rarement des syndromes comme le syndrome d'encéphalopathie postérieur réversible (PRES). Ces complications apparaissent généralement dans les semaines suivant l'initiation du traitement. Leur diagnostic repose sur l'imagerie cérébrale, la ponction lombaire, et la recherche d'autoanticorps spécifiques. Le traitement de première ligne est fondé sur les corticoïdes, auxquels peuvent s'ajouter immunoglobulines IV ou échanges plasmatiques en cas de forme sévère. Une escalade thérapeutique est nécessaire dans les cas résistants. La reprise d'un ICI après un irAE neurologique reste controversée et dépend du type et de la gravité de la toxicité initiale. La reconnaissance précoce et une prise en charge rapide des toxicités neurologiques centrales des ICI sont essentielles pour limiter la morbidité du patient. Une approche diagnostique structurée et une collaboration multidisciplinaire sont primordiales. Des études supplémentaires sont nécessaires pour guider le rechallenge thérapeutique.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 86-95

Doi : 10.30637/2026.25-l12

Mots-clés : inhibiteurs de checkpoints immunitaires, neurotoxicité, centrale, système nerveux, immuno-médié, irAEs

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have transformed cancer treatment, but they can induce rare yet severe central neurological immune-related adverse events (irAE), which can be life-threatening. A comprehensive literature review was conducted to characterize the clinical spectrum, diagnostic approach, and therapeutic strategies associated with central neurological toxicities caused by ICI. Central irAEs include aseptic meningitis, autoimmune encephalitis, paraneoplastic syndromes, vasculitis, demyelinating lesions, and, more rarely, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). These complications usually occur within weeks of initiating ICI. Diagnosis relies on clinical assessment, brain imaging, cerebrospinal fluid analysis, and autoantibody screening. First-line therapy includes corticosteroids, with IV immunoglobulins or plasmapheresis added in severe cases. In resistant forms, escalation to immunosuppressive agents such as rituximab or cyclophosphamide may be necessary. The safety of ICI rechallenge remains uncertain and should be guided by initial toxicity severity and response to treatment. Early recognition and prompt management of ICI-induced central neurological toxicities are crucial to reduce morbidity. A structured diagnostic approach and multidisciplinary collaboration are essential. Further research is needed to optimize rechallenge strategies.

Rev Med Brux 2026 ; 47: 86-95

Doi : 10.30637/2026.25-l12

Keywords : immune checkpoint inhibitors, neurotoxicity, central nervous system, immune-mediated, irAEs

INTRODUCTION

La toxicité neurologique (irAE pour *immune-related adverse events*) induite par les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) regroupe l'ensemble des manifestations neurologiques survenant après introduction d'ICI dans le traitement des pathologies cancéreuses imputables aux ICI[1]. C'est un effet secondaire rare - mais sévère - pouvant menacer le pronostic du patient. Le diagnostic est crucial pour initier une prise en charge thérapeutique précoce, essentielle à la réduction de la morbidité et à l'amélioration du pronostic[1-3].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les irAE neurologiques sont rapportés chez environ 1 à 3 % des patients sous ICI en monothérapie et jusqu'à 12 % lors des traitements combinés. Parmi les atteintes centrales, l'encéphalite est rare avec une incidence de 0,1 à 0,2 % et un début des symptômes allant de quelques jours à plusieurs semaines après le début du traitement (moyenne : 42 jours)[1,2,4]. La méningite aseptique touche 0,1 à 0,2 % des patients sous ICI. Elle survient relativement tôt et jusqu'à 7 semaines après l'instauration du traitement. Une troisième manifestation centrale est la myélite qui, en particulier sous sa forme extensive, demeure une complication sévère des ICIs, du fait de sa réponse limitée aux glucocorticoïdes[5]. Une autre est l'apparition, ou une rechute, d'un syndrome démyélinisant, avec quelque dizaine de cas rapportés[6-9]. Les ICI peuvent également induire l'apparition d'une clinique évoquant un syndrome neurologique paranéoplasique avec, chez certains patients, la présence d'anticorps anti-onconeuronaux spécifiques[10,11]. Des cas de vasculite affectant le système nerveux central ont également été rapportés, se manifestant sous la forme d'une vasculite primitive ou secondaire. Leur prévalence reste inconnue, avec seulement une vingtaine de cas décrits dans la littérature[12]. Enfin, il convient de mentionner les atteintes moins spécifiques, moins sévères mais plus fréquentes, que sont la fatigue et l'asthénie, et les céphalées qui touchent respectivement 20 à 30 % et 6 à 12 % des patients sous ICI[2,3].

FACTEURS DE RISQUE

Il y a différents facteurs de risque de toxicité neurologique[2,13]. La thérapie combinée, notamment l'association nivolumab-ipilimumab, semble augmenter ce risque. Par ailleurs, des antécédents de maladies auto-immunes, telles que la présence d'anticorps associés à l'encéphalite auto-immune, contribuent également à l'apparition de ces complications. Enfin, le type de cancer traité semblerait jouer un rôle important. Les toxicités neurologiques induites par les inhibiteurs de checkpoints immunitaires sont plus fréquemment rapportées dans les mélanomes et les cancers pulmonaires non à petites cellules, ce qui s'explique en partie par le fait que ces types de cancers sont les plus fréquemment traités par ICI[1-3].

DIAGNOSTIC

Clinique

Afin d'accélérer la prise en charge des complications neurologiques, nous proposons de séparer la prise en charge selon trois tableaux cliniques fréquents :

1. Syndrome méningé
2. Altération de l'état mental
3. Déficit neurologique focal

En cas d'apparition d'un tableau neurologique, le traitement par ICI est suspendu. Sa reprise peut être envisagée en fonction de la sévérité et de l'évolution des symptômes.

SYNDROME MÉNINGÉ

Cliniquement, le syndrome méningé se manifeste par la présence de céphalées, de fièvre, de troubles de la marche, de photophobie, ainsi que d'autres signes d'hypertension intracrânienne, tels que nausées associées à des vomissements, diplopie horizontale ou troubles de la vision fluctuants, et acouphène pulsatile[14,15]. À l'examen physique, on peut observer une raideur nucale, un déficit du VI (nerf abducens), ou encore une amputation périphérique du champ visuel ou phénomène d'éclipse visuelle.

Une altération de l'état neurologique peut être présente mais dans ce genre de cas, elle n'est ni sévère, ni au premier plan[16].

Un scanner cérébral peut être indiqué avant la ponction lombaire (PL), surtout en présence de signes d'hypertension intracrânienne[17], afin d'exclure une masse cérébrale. Si le scanner ne montre pas d'effet de masse et qu'il n'y a pas de coagulopathie ni de thrombocytopénie (un taux inférieur à 50.000 plaquettes/µL est généralement admis comme seuil[18], bien que certaines études récentes n'indiquent pas de risque accru de saignement en dessous de celui-ci[19,20]), la PL peut être réalisée.

Le tableau 1 résume les analyses à effectuer sur le liquide céphalo-rachidien (LCR). Il est important de mesurer la pression intracrânienne lors de la PL, de préférence en decubitus latéral, et de conserver un échantillon de LCR (› 5 ml) à -20°C (idéalement à -80°C) pour des analyses supplémentaires éventuelles. Le diagnostic de méningite est retenu en présence d'un tableau clinique compatible associé à des signes d'inflammation du LCR (pléiocytose › 5 cellules/µL, +/- protéinorachie)[17]. Toutefois, il est important de noter que ce profil biologique peut s'observer dans d'autres affections, notamment la méningite carcinomateuse, la cytologie initiale du liquide céphalorachidien étant négative dans environ 25 % des cas lors de la première PL[21]. Pour cette raison, une localisation méningée de la néoplasie nécessite d'être considérée parmi les diagnostics différentiels. En cas de forte suspicion clinique ou radiologique, la répétition de la PL est recommandée car elle augmente la sensibilité de la cytologie et permet la détection des cellules tumorales dans plus de 90 % des cas[21]

Tableau 1

Analyses à réaliser lors d'une ponction lombaire.

Tube 1 (au moins 5 ml) : bactériologie
- Coloration de Gram et culture
- Panel infectieux (à considérer au cas par cas : PCR JCV, CMV, EBV, HIV-RNA)

Tube 2 (au moins 3 ml) : chimie
- Mesure des protéines totales et du glucose
- Isoélectrofocalisation, bandes oligoclonales et index IgG

Tube 3 (au moins 3 ml) : hématologie
- Numération et formule
- Immunophénotypage

Tube 4 (au moins 10 ml) : Anatomo-pathologie (à amener au plus vite au labo)
- Si suspicion encéphalite :
  - Anticorps onco-neuronaux et anti-neutrophile
- Si trouble cognitif préexistant en aggravation ou de début subaigu
  - Marqueurs Tau, P-Tau, β-amyloïdes (3 tubes, -20° immédiatement)

Tube 5 (au moins 5 ml) : au congélateur

ALTÉRATION DE L'ÉTAT MENTAL

Cliniquement, le patient présente une association variable d'un état de conscience altéré (comme somnolence, léthargie ou coma), un déficit cognitif plus ou moins aigu, pouvant rentrer dans le diagnostic de confusion ou de delirium, des symptômes psychiatriques ou comportementaux, tels qu'une paranoïa ou des hallucinations, et éventuellement des symptômes focaux (y compris des crises d'épilepsie). La liste non exhaustive de signes que l'on peut retrouver cliniquement comprend la faiblesse musculaire, le syndrome pyramidal (hyperréflexie, signes de Babinski ou de Hoffmann positifs), les déficits sensoriels focaux, les déficits localisés à la fosse postérieure (tels que diplopie, ophtalmoplégie internucléaire, nystagmus, ataxie, dysmétrie, dysarthrie, dysphagie et vertiges), les mouvements anormaux (incluant hypokinésie, bradykinésie, mouvements choréiformes, myoclonies et dystonie), ainsi que la dysarthrie et les neuropathies crâniennes et un déficit de conscience ou des capacités cognitives. Il est essentiel d'exclure d'autres diagnostics en s'appuyant sur une anamnèse détaillée, incluant l'évolution des symptômes liées à d'éventuelles lésions cérébrales connues, les antécédents oncologiques, les traitements en cours (nouveaux traitements, modifications de posologie, interactions médicamenteuses) et le mode de vie du patient (consommation ou sevrage d'alcool). Un examen clinique approfondi doit être réalisé, en veillant notamment à exclure un globe vésical ou un fécalome, surtout chez les patients âgés, et en évaluant les signes vitaux (hypotension). L'examen neurologique doit inclure des échelles d'évaluation cognitive telles que le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), le *Mini Mental State Examination* (MMSE) ou la Batterie Rapide d'Efficience Frontale (BREF).

Nous recommandons le bilan minimal suivant :

- Bilan biologique pour exclure une cause métabolique : numération sanguine complète, concentrations d'électrolytes dont le calcium et la glycémie, fonctions rénale, hépatique et thyroïdienne, taux de vitamine B12, ammoniaque, cortisol et CRP, éventuellement une gazométrie ;
- Bilan infectieux : analyse des urines (sédiment urinaire et examen microbiologique) et hémocultures, radiographie du thorax ;
- Scanner cérébral avec contraste.

Si aucun diagnostic n'est établi, une IRM cérébrale, une PL et un EEG seront nécessaires. Un bilan biologique complet de 2e ligne doit être envisagé (figure et tableau 2).

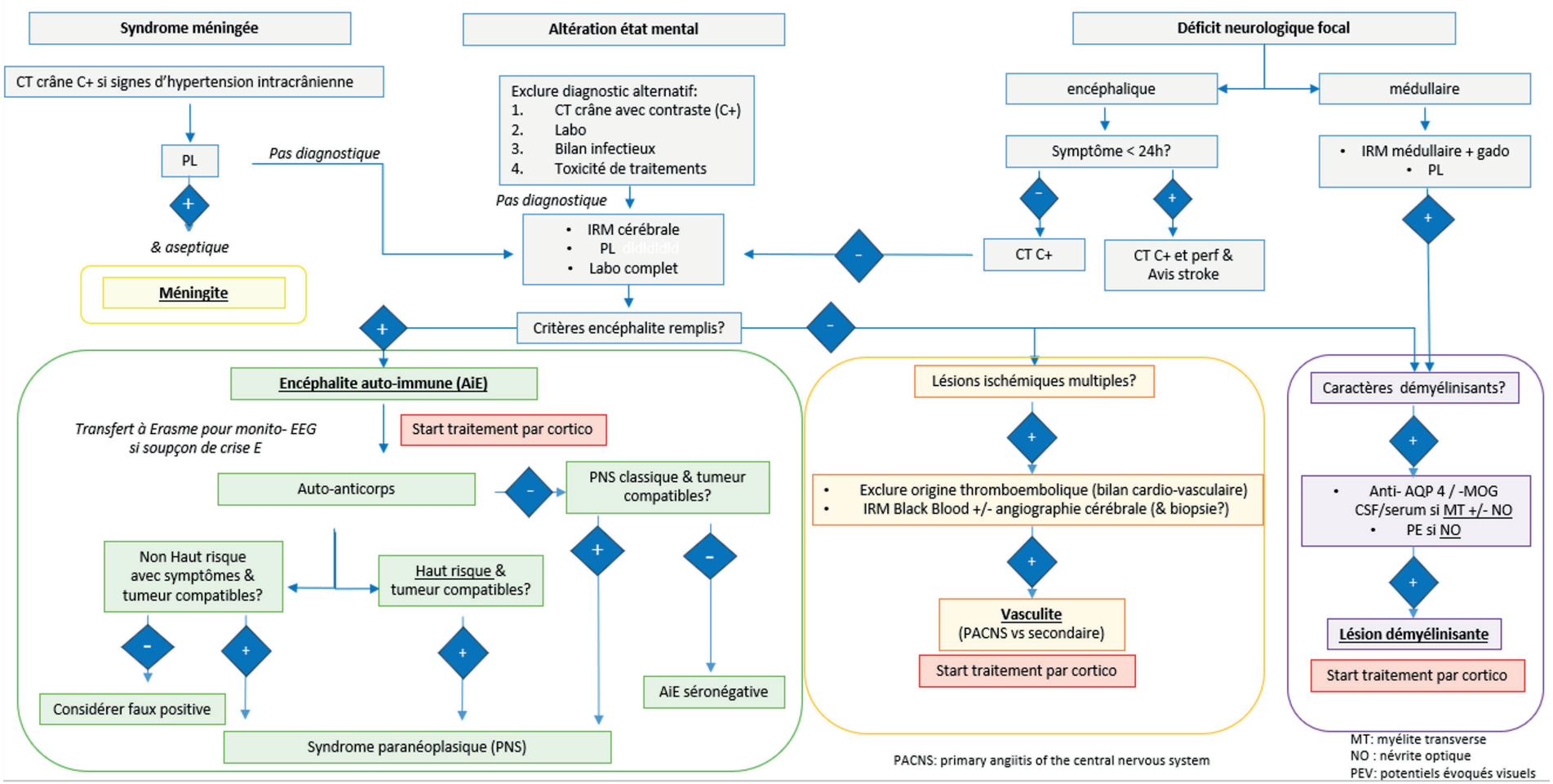
Encéphalite

On peut retenir un diagnostic d'encéphalite auto-immune induite par les ICI si les critères résumés dans le tableau 3 sont remplis[22-24]. Un bilan biologique complet à la recherche, entre autres, d'autoanticorps peut être également réalisé (tableau 2) ; les anticorps doivent être recherchés dans le LCR également.

En fonction des résultats des tests de recherche des autoanticorps, de la présentation clinique et du cancer sous-jacent, les critères pour un syndrome paranéoplasique (SPN) certain ou probable pourront être remplis[25]. Si le tableau clinique correspond à un des syndromes classiquement reconnus comme étant d'origine paranéoplasique (encéphalite limbique, syndrome cérébelleux rapidement progressif, syndrome opsoclonus-myoclonus, encéphalomyélite), le diagnostic peut être posé même en l'absence d'anticorps[11]. Dans le cas contraire, il est nécessaire que la triade clinique, cancer sous-jacent et anticorps soit compatible avec les cas de SPN décrits dans la littérature et résumés dans le tableau 4. Si ce n'est pas le cas, un faux positif doit être envisagé. Si, en revanche, la présentation clinique est fortement suggestive mais que le patient reste séronégatif, le sérum et le LCR doivent être analysés dans un laboratoire spécialisé.

FIGURE

Algorithme de prise en charge face à une suspicion de toxicité neurologique centrale.



Anticorps à haut risque: Hu, Ri, Yo, CV2, SOX1, PCA2, Amphiphysine, Ma, DNER, KLHL11

Tableau 2

Complément de biologie sanguine lors d'un tableau d'encéphalopathie avec bilan de base négatif (modifié de Schneider et al.[21]).

ANA et ANCA (en cas de suspicion de vasculite)
Anticorps TPO et thyroglobuline
Anticorps Gq1b (si suspicion encéphalite de Bickerstaff)
Panel d'anticorps de la maladie cœliaque (si atteinte cérébelleuse)
Mesure des axes hypophysaires
Anti-neuronaux (Anti-Hu, CV2/CRMP5, amphiphysin, Ri, Yo, Ma2, GFAP, PCCA-Tr, SOX-1, Zic4, recoverin)
Anti-neurophile (NMDA, AMPA R1/R2, GABA, LGI1, CASPR2, and DPPX)
Anti-GAD

Tableau 3

Critères diagnostiques d'encéphalite induite par les ICI (modifié de Graus et al.[25]).

Si A&B présents :

A. Au moins 1 dose de ICI

B. Tous les 3 critères suivants :

(1) Début subaigu (progression rapide sur < 3 mois) d'un déficit de la mémoire de travail, (déficit de la mémoire à court terme), altération état neurologique, ou symptômes psychiatriques ;

(2) Au moins 1 des parmi les critères suivants :

- Nouveau symptôme focal du SNC,
- Convulsions non expliquées par un trouble épileptique connu auparavant,
- Pléiocytose du LCR (numération des globules blancs de >5 cellules/µL) ou bandes oligoclonales,
- Caractéristiques de l'imagerie par IRM cérébrale suggérant une encéphalite ;

3) Exclusion raisonnable des causes alternatives.

ICI : inhibiteurs de checkpoints immunitaires ; SNC : système nerveux central ; LCR : liquide céphalo-rachidien; IRM : imagerie par résonnance magnétique.

Vasculite

Si l'IRM révèle des lésions ischémiques multiples, après avoir exclu une origine embolique, particulièrement fréquente chez ces patients[26], ou infectieuse (ex. : vasculite associée au VZV ou à la syphilis), il convient d'envisager la possibilité d'une vasculite primitive ou secondaire du système nerveux central, en particulier si le patient présente des céphalées et un déclin cognitif d'évolution insidieuse et lentement progressive[13]. Il est important de noter que les lésions vasculitiques dans ce contexte peuvent ressembler à des métastases ou des abcès (lésions uniques ou multifocales, avec rehaussement en anneau à l'imagerie)[27,28]. L'IRM est généralement altérée et les anomalies du LCR ne sont observées que dans environ 70 % des cas. L'IRM avec séquences spécifiques pour la visualisation des anomalies de la paroi des vaisseaux (*black-blood*) est l'examen complémentaire clé pour guider le diagnostic et peut, dans certains cas, éviter la nécessité d'une angiographie[29]. En cas d'atteinte des petits vaisseaux, les techniques d'imagerie sont négatives, et la biopsie cérébro-méningée demeure le gold standard[29]. La détection sanguine d'anticorps tels que les ANAs, les ANCAs, les anticorps antiphospholipides, le facteur rhumatoïde ou les cryoglobulines peut être indicative d'une vascularite systémique sous-jacente, l'atteinte cérébrale étant alors présente dans environ 25 % des cas[30].

DÉFICIT NEUROLOGIQUE FOCAL

Si le déficit neurologique focal apparaît de manière aiguë, en particulier s'il est survenu depuis moins de 24 h ou au réveil, il est essentiel d'éliminer en priorité un accident vasculaire cérébral en suivant les protocoles institutionnels appropriés. Si le déficit persiste au-delà de ce délai, un bilan approfondi s'impose. En fonction de la localisation suspectée du déficit dans le système nerveux, une imagerie ciblée (de préférence une IRM cérébrale ou médullaire, selon la clinique) avec injection de produit de contraste doit être réalisée pour exclure un processus alternatif à une complication du traitement par ICI. Si aucune cause n'est retrouvée, une ponction lombaire est indiquée afin d'évaluer le profil inflammatoire (pléiocytose, protéinorachie, glycorachie, bandes oligoclonales) et de rechercher une étiologie infectieuse ou néoplasique.

Tableau 4

Anticorps, phénotypes et tumeur associés.

Anticorps (nom alternatif)	Phénotypes neurologiques	Tumeurs habituelles
Hu (ANNA-1)	NSS, pseudo-obstruction gastro-intestinale chronique, EM et EL	CPPC, CPNPC, autres tumeurs neuroendocrines et neuroblastome
CV2/CRMP5	EM et NSS	Les patients ayant un thymome sont plus jeunes et présentent plus fréquemment une myasthénie grave et moins souvent une neuropathie
SOX1	LEMS avec ou sans syndrome cérébelleux rapidement progressif	Forte corrélation avec le CPPC, plutôt qu'avec une présentation neurologique spécifique
PCA2 (MAP1B)	Neuropathie sensorimotrice, syndrome cérébelleux rapidement progressif et EM	CPPC, CPNPC et cancer du sein
Amphiphysine	Polyradiculoneuropathie, NSS, EM, SPS	CPPC et cancer du sein
Ri (ANNA-2)	Syndrome du tronc cérébral/cérébelleux, SOM	Cancer du sein › poumon (CPPC et CPNPC)
Yo (PCA-1)	Syndrome cérébelleux rapidement progressif	Cancers de l'ovaire et du sein (chez l'homme, l'expression antigénique tumorale doit être prouvée)
Ma2 et/ou Ma1	EL, diencéphalite et encéphalite du tronc cérébral	Cancer testiculaire (Ma2) et CPNPC
Tr (DNER)	Syndrome cérébelleux rapidement progressif	Lymphome de Hodgkin
KLHL11	Syndrome du tronc cérébral/cérébelleux	Cancer testiculaire
AMPAR	Encéphalite limbique	CPPC et thymome malin
GABABR	Encéphalite limbique	CPPC
mGluR5	Encéphalite	Lymphome de Hodgkin
P/Q VGCC	LEMS, syndrome cérébelleux rapidement progressif	CPPC
NMDAR	Encéphalite anti-NMDAR	Tératomes ovariens ou extra-ovariens
mGluR1	Ataxie cérébelleuse	Principalement hématologiques
GABAAR	Encéphalite	Thymome malin
CASPR2	Encéphalite limbique, neuromyotonie acquise (syndrome d'Isaac) et syndrome de Morvan	Thymome malin
GFAP	Méningoencéphalite	Tératomes ovariens (+/- NMDA encephalite) et adénocarcinomes
GAD	EL, SPR et ataxie cérébelleuse	CPPC, autres tumeurs neuroendocrines et thymome malin
LGI1	Encéphalite avec hyperexcitabilité du SNC et PERM	Thymome malin et lymphome de Hodgkin (souvent CASPR 2 également)
AQP4	Troubles du spectre de la neuromyélite optique	Adénocarcinomes
MOG	Maladie associée aux anticorps anti-MOG	Principalement tératomes ovariens

Modifiee de Graus *et al.*[25].

NSS : Neuropathie sensitive subaiguë ; EM: encéphalomyélite ; EL: encéphalite limbique ; CPPC: Cancer du poumon à petites cellules ; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; LEMS : Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton ; SPS: syndrome de la personne raide (*stiff person syndrom*) ; SOM: syndrome opsoclonus-myoclonus ; PERM: encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonies.

Premier groupe : anticorps à haut risque (› 70 %) d'association avec un cancer ; deuxième groupe : risque intermédiaire (30-70 %) ; et dernier groupe : risque faible (‹ 30 %).

Lésions démyélinisantes

Bien que théoriquement possible, il n'existe pas de consensus clair concernant la possibilité d'un début de sclérose en plaques (SEP) induite par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Des cas de rechute de SEP ou de syndrome radiologique isolé (RIS) ont été rapportés, mais la question de savoir si les ICI augmentent réellement ce risque reste débattue[31]. La névrite optique isolée a également été observée dans plusieurs cas cliniques[31]. Dans la majorité des cas, la névrite optique est bilatérale (75 %), associant une perte ou une diminution brutale de la vision ainsi qu'un œdème papillaire[32]. Une IRM peut montrer un rehaussement du nerf optique, ce qui peut confirmer le diagnostic clinique. Dans ce contexte, il demeure toutefois nécessaire d'exlure une rechute leptoméningée, notamment par ponction lombaire, celle-ci pouvant se manifester par des symptômes oculaires isolés. Le pronostic est généralement favorable après des traitements de corticostéroïdes à haute dose, avec seulement quelques rares cas nécessitant l'ajout d'autres immunosuppresseurs[31,32]. D'autres anomalies démyélinisantes ont été décrites sans correspondre clairement à un diagnostic défini. Certaines pourraient représenter des formes d'encéphalomyélite aiguë disséminée[31].

Myélite

La myélite entraîne des déficits sensitifs avec niveau, paraparésie, syndrome pyramidal, ataxie proprioceptive et symptômes autonomiques (dysfonction érectile, troubles sphinctériens). L'IRM peut montrer un signal T2 hyperintense longitudinalement étendu, souvent accompagné d'un rehaussement irrégulier. Ces anomalies peuvent être isolées ou associées à des lésions inflammatoires du parenchyme, ou à un rehaussement leptomeningées ou des racines caudales[32]. L'examen du LCR peut révéler une hyperprotéinorachie, une pléiocytose, et des bandes oligoclonales retrouvées chez près de 50 % des patients. Les anticorps anti-AQP4, anti-MOG et les anticorps neuronaux ont été rarement rapportés[5,33], ce qui suggère que la myélite est plus souvent isolée que faisant partie du spectre de la neuromyélite optique ou paranéoplasique. Une cause infectieuse (par exemple VIH, Borrelia, ou virus neurotropes) doit également être écartée.

Syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES)

La relation entre PRES et ICI reste incertaine. Bien que plusieurs rapports de cas existent, la majorité des patients avaient reçu des traitements capables de provoquer cette neurotoxicité et, dans la plupart des cas, il n'y avait aucune preuve d'auto-immunité induite par les ICI ni de dommages à d'autres organes[32].

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité de l'événement indésirable, classée en cinq grades, selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE[34]) et repris en tableau 5.

Méningite

Un traitement empirique antiviral et antibactérien doit être envisagé jusqu'à l'obtention des résultats des analyses microbiologiques excluant une infection. En cas de symptômes modérés à sévères, un traitement par corticostéroïdes oraux (équivalent de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone) peut être proposé, avec une réduction progressive sur une période de 2 à 4 semaines, accompagné d'un suivi rapproché pour détecter d'éventuelles rechutes. Une hospitalisation est recommandée en cas de symptômes sévères (grade 3-4).

Encéphalite

Étant donné que la reconnaissance et le traitement précoces sont essentiels pour prévenir l'accumulation d'un handicap neurologique potentiellement irréversible[10], il est recommandé de traiter les patients avec des corticostéroïdes, indépendamment de la gravité des symptômes. Un traitement par Aciclovir est également ajouté jusqu'à l'obtention des résultats PCR de la ponction lombaire[35]. Pour des symptômes de grade ≤ 2, un traitement par 1-2 mg/kg/j d'équivalent de prednisolone est prescrit[35]. En cas de symptômes plus sévères, notamment si leur progression est rapide, s'il existe des plaintes respiratoires ou bulbaires, ou si le tableau clinique évoque un syndrome paranéoplasique, de la méthylprednisolone en perfusion (1 g/j pendant 5 jours) suivi d'un relais par voie orale de 1-2 mg/kg/j d'équivalent de prednisone sont envisagés. L'ajout de plasmaphérèse ou d'IVIg peut être considéré en phase aiguë (dans les 3 semaines) pour limiter l'activation inflammatoire due aux ICI et accélérer leur élimination[35]. En effet, leur demi-vie est de 3 à 4 semaines[10]. Les syndromes paranéoplasiques, qu'ils soient certains ou possibles (selon les dernières directives[25]), sont considérés comme des formes graves de neurotoxicité, indépendamment de leur grade, nécessitant un traitement agressif, car ils semblent avoir un pronostic moins favorable que les atteintes auto-immunes non paranéoplasiques[22,36]. En l'absence d'amélioration neurologique (généralement dans les 1 à 2 semaines suivant le début du traitement), une escalade vers un traitement de deuxième ligne doit être rapidement envisagée. Le traitement doit être personnalisé en fonction du mécanisme pathogénique et des comorbidités. Le rituximab peut être utile dans les syndromes associés à des anticorps contre des antigènes de surface, tandis que les traitements ciblant les lymphocytes T, comme la cyclophosphamide (recommandée pour sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique), sont privilégiés pour ceux dirigés contre des antigènes intracellulaires[10].

Tableau 5

Grade de sévérité de l'événement indésirable, selon le CTCEA[34].

Grade 1 : atteinte légère, souvent asymptomatique ou avec signes minimes, sans nécessité de traitement ;
Grade 2 : atteinte modérée, nécessitant un traitement simple (local ou non invasif) et limitant certaines activités de la vie quotidienne ;
Grade 3 : atteinte sévère ou cliniquement significative, justifiant une hospitalisation (ou son prolongement) et entraînant une limitation importante des activités de base ;
Grade 4 : situation engageant le pronostic vital, imposant une prise en charge urgente ;
Grade 5 : décès lié à l'événement indésirable.

Vasculite

En cas de grade ≤ 2, un traitement par équivalent de prednisone orale à 1-2 mg/kg/jour est suggéré. En cas de grade 3 ou 4, l'administration de méthylprednisolone IV à 1 g/jour pendant 5 jours, suivie d'un relai oral à 1-2 mg/kg/jour est proposée. En cas de progression des symptômes après 2 semaines, un traitement de deuxième ligne par cyclophosphamide sera envisagé en cas d'atteinte primitive[37], voire par rituximab en cas de vascularite à ANCA[38].

Myélite

Les directives actuelles recommandent l'utilisation de corticostéroïdes (équivalent prednisone 1 mg/kg/j pour les grades ≤ 2, méthylprednisolone IV à 1 g/j pendant 5 jours) en première ligne, avec l'ajout rapide (après 3 jours) d'IgIV ou de plasmaphérèse en l'absence d'amélioration clinique[21]. Entre 20 et 25 % des myélites rechutent après un traitement de première ligne bien administré, surtout une fois le sevrage des corticostéroïdes terminé (ce traitement devant durer au moins 2 mois)[5,31-33]. Il n'existe pas de consensus sur le meilleur traitement de deuxième ligne en cas de rechute ou de maladie résistante. Plusieurs stratégies ont été tentées (telles que natalizumab, cyclophosphamide IV, tocilizumab ou ruxolitinib, rechallenge avec corticostéroïdes +/- plasmaphérèse ou IgIV), et le choix reste à évaluer au cas par cas, en fonction de l'expérience de l'équipe[5,33].

PRONOSTIC

Le pronostic des atteintes neurologiques dépend de la sévérité et de la rapidité de la prise en charge. La plupart des patients récupèrent complètement, mais des séquelles neurologiques persistantes peuvent survenir[39].

RECHALLENGE

La réintroduction des ICI après survenue d'une toxicité neurologique centrale pose des défis cliniques majeurs. Les données actuellement disponibles restent limitées, néanmoins certaines études suggèrent que la reprise des ICI pourrait être envisagée avec précaution chez des patients présentant une progression tumorale, sous réserve d'une résolution complète des manifestations neurologiques centrales non sévères (ex. : méningite) et en l'absence d'alternative thérapeutique efficace[40]. En revanche, on ne considère pas le rechallenge en cas d'encéphalite, car considéré d'emblée comme un grade sévère[41]. Il est donc essentiel de procéder à une évaluation neurologique approfondie avant de considérer une reprise du traitement, en tenant compte des facteurs de risque individuels et de la gravité de la toxicité initiale. D'autres stratégies pourront être envisagées, comme le changement de type d'ICI (de CTLA-4 à PD(L)1 ou vice versa) ou l'administration d'immunosuppresseur prophylactique lors de la réintroduction d'ICI[41]. A noter que ces pathologies comportent peu de biomarqueurs de suivi de l'activité de la maladie. La collaboration multidisciplinaire, incluant, médecins généralistes, urgentistes, oncologues, internistes et neurologues, est donc cruciale pour optimiser la prise de décision et assurer une surveillance adéquate lors de la réintroduction des ICI.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Birzu C, Thomas A, Younan N, Psimaras D. Toxicité neurologique des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Corresp en Onco-Urol. 2020;11(1):43-6.
2. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. Curr Opin Neurol. 2017;30(6):659-68.
3. Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñiz-Castrillo S, Honnorat J, *et al.* Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. Neurology. 2021;96(16):754-66.
4. Galmiche S, Lheure C, Kramkimel N, Franck N, Boitier F, Dupin N, *et al.* Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma: a monocentric retrospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2019;33(12):e440-3.
5. Picca A, Berzero G, Bihan K, Jachiet V, Januel E, Coustans M, *et al.* Longitudinally Extensive Myelitis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 2021;8(3):e967.
6. Gerdes LA, Held K, Beltrán E, Berking C, Prinz JC, Junker A, *et al.* CTLA4 as Immunological Checkpoint in the Development of Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 2016;80(2):294-300.
7. Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Marchal C, *et al.* Central nervous system complications associated with immune checkpoint inhibitors. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(7):772-8.
8. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. Neuro-Oncol. 2014;16(4):589-93.
9. Maurice C, Schneider R, Kiehl TR, Bavi P, Roehrl MHA, Mason WP, *et al.* Subacute CNS Demyelination after Treatment with Nivolumab for Melanoma. Cancer Immunol Res. 2015;3(12):1299-302.
10. Farina A, Villagrán-García M, Vogrig A, Zekeridou A, Muñiz-Castrillo S, Velasco R, *et al.* Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndromes. Lancet Neurol. 2024 ;23(1):81-94.
11. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(9):535-48.
12. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. Clin Rheumatol. 2018;37(9):2579-84.
13. Albarrán V, Chamorro J, Rosero DI, Saavedra C, Soria A, Carrato A, *et al.* Neurologic Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of Literature. Front Pharmacol. 2022;13:774170.
14. Nannini S, Koshenkova L, Baloglu S, Chaussemy D, Noël G, Schott R. Immune-related aseptic meningitis and strategies to manage immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review. J Neurooncol. 2022;157(3):533-50
15. Guidon AC, Burton LB, Chwalisz BK, Hillis J, Schaller TH, Amato AA, *et al.* Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2021;9(7):e002890.
16. Pollak L, Klein C, Schiffer J, Flechter S, Rabey J. Electroencephalographic abnormalities in aseptic meningitis and noninfectious headache. A comparative study. Headache. 2001;41(1):79-83.
17. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39(9):1267-84.
18. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, *et al.* Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2015;162(3):205-13.
19. Ning S, Kerbel B, Callum J, Lin Y. Safety of lumbar punctures in patients with thrombocytopenia. Vox Sang. 2016;110(4):393-400.
20. Kozak M, Hallan DR, Stoltzfus M, Rizk E. Lumbar Puncture in Thrombocytopenia: The Floor Is Not Firm. Cureus. 2023;15(7):e42019.
21. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. Cancer Treat Rev. 1999;25(2):103-19.
22. Velasco R, Villagrán M, Jové M, Simó M, Vilariño N, Alemany M, *et al.* Encephalitis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. JAMA Neurol. 2021;78(7):864-73.
23. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15(4):391-404.
24. Nersesjan V, McWilliam O, Krarup LH, Kondziella D. Autoimmune Encephalitis Related to Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. Neurology. 2021;97(2):e191-202.
25. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JCG, Desestret V, Dubey D, *et al.* Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 2021;8(4):e1014.
26. Navi BB, Kasner SE, Elkind MSV, Cushman M, Bang OY, DeAngelis LM. Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source. Stroke. 2021;52(3):1121-30.
27. Läubli H, Hench J, Stanczak M, Heijnen I, Papachristofilou A, Frank S, *et al.* Cerebral vasculitis mimicking intracranial metastatic progression of lung cancer during PD-1 blockade. J Immunother Cancer. 2017;5:46.
28. Karbhari N, Mendez BG, Robbins N. Nivolumab-induced Central Nervous System (CNS) Vasculitis Brought on by a Steroid Taper (P12-13.003). Neurology. 2023;100(17_supplement_2):3882.
29. Ferlini L, Ligot N, Rana A, Jodaitis L, Sadeghi N, Destrebecq V, *et al.* Sensitivity and specificity of vessel wall MRI sequences to diagnose central nervous system angiitis. Front Stroke. 2022;1:973517.
30. Chanson N, Galvagni A, Ramos-Casals M, Ruiz JI, Suijkerbuijk KPM, Gente K, *et al.* Immune checkpoint inhibitors-associated vasculitis: a heterogeneous condition with possible severe disease course. Rheumatol Oxf Engl. 2025;64(6):3685-90.
31. Oliveira MCB, de Brito MH, Simabukuro MM. Central Nervous System Demyelination Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: Review of the Literature. Front Neurol. 2020;11:538695.
32. Lopes S, Pabst L, Bahougne T, Barthélémy P, Guitton R, Didier K, *et al.* Central nervous system complications of immune checkpoint inhibitors: A comprehensive review. Crit Rev Oncol Hematol. 2025;206:104595.
33. Chatterton S, Xi S, Jia JX, Krause M, Long GV, Atkinson V, *et al.* Case series: Immune checkpoint inhibitor-induced transverse myelitis. Front Neurol. 2023;14:1130313.
34. US Department of Health and Human Services NIH, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. 2017 [cited 2025 Jun 9]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

35. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2021;39(36):4073-126.
36. Farina A, Birzu C, Elsensohn MH, Picca A, Muñiz-Castrillo S, Vogrig A, *et al.* Neurological outcomes in immune checkpoint inhibitor-related neurotoxicity. Brain Commun. 2023;5(3):fcad169.
37. Junek M, Perera KS, Kiczek M, Hajj-Ali RA. Current and future advances in practice: a practical approach to the diagnosis and management of primary central nervous system vasculitis. Rheumatol Adv Pract. 2023;7(3):rkad080.
38. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, *et al.* EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(1):30-47.
39. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2022;33(12):1217-38.
40. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, *et al.* Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. JAMA Oncol. 2019;5(9):1310-7.
41. Villagrán-García M, Velasco R. Neurotoxicity and safety of the rechallenge of immune checkpoint inhibitors: a growing issue in neuro-oncology practice. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. 2022;43(4):2339-61.

AUTEUR CORRESPONDANT :

L. FERLINI
H.U.B - Hôpital Erasme
Service de Neurologie
Route de Lennik, 808 – 1070 Bruxelles
E-mail : lorenzo.ferlini@hubruxelles.be

Produit	Prix ex-usine
TECENTRIQ 840mg SOL POUR PERF FL 1x14ML	3199,47 €
TECENTRIQ 1200mg SOL POUR PERF FL 1x20ML	4799,20 €
TECENTRIQ 1875mg SOL INJ FL 1x15ML	4799,20 €

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Tecentriq 840 mg, solution à diluer pour perfusion (IV) ; Tecentriq 1 200 mg, solution à diluer pour perfusion (IV) ; Tecentriq 1 875 mg, solution injectable (SC) **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Tecentriq 840 mg, solution à diluer pour perfusion Un flacon de 14 mL de solution à diluer contient 840 mg d'atezolizumab* Tecentriq 1 200 mg, solution à diluer pour perfusion Un flacon de 20 mL de solution à diluer contient 1 200 mg d'atezolizumab* Après dilution (voir rubrique 6.6 du RCP), la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/mL. Tecentriq 1 875 mg, solution injectable Un flacon de 15 mL de solution injectable contient 1 875 mg d'atezolizumab*. Chaque mL de solution contient 125 mg d'atezolizumab. * *L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) de type IgG1, à Fc modifié, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.* Excipient à effet notoire Chaque flacon de 840 mg de Tecentriq contient 5,6 mg de polysorbate 20. Chaque flacon de 1 200 mg de Tecentriq contient 8 mg de polysorbate 20. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP **FORME PHARMACEUTIQUE** IV Solution à diluer pour perfusion. Liquide limpide, incolore à légèrement jaunâtre. La solution a un pH de 5,5 - 6,1 et une osmolalité de 129 - 229 mOsm/kg. SC Solution injectable. Liquide limpide, incolore à légèrement jaunâtre. La solution a un pH de 5,5 - 6,1 et une osmolalité de 359 - 459 mOsm/kg. **INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques** Carcinome urothélial Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique : après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 5 % (voir rubrique 5.1 du RCP). Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade précoce Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récidive, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 du RCP pour les critères de sélection). CBNPC avancé Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées (voir rubrique 5.1 du RCP). Tecentriq, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 du RCP). Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 du RCP). Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé inéligibles à un traitement à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du RCP pour les critères de sélection). Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1 du RCP). Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) Tecentriq, en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu (voir rubrique 5.1 du RCP). Cancer du sein triple négatif (CSTN) Tecentriq, en association au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique. Carcinome hépatocellulaire (CHC) Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur (voir rubrique 5.1 du RCP). **Posologie et mode d'administration** Tecentriq doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer. Les patients recevant actuellement atezolizumab par voie intraveineuse peuvent passer à Tecentriq solution injectable par voie sous-cutanée et vice versa. Test PD-L1 pour les patients atteints d'un carcinome urothélial, d'un CSTN ou d'un CBNPC *Tecentriq en monothérapie* Si spécifiée dans l'indication, la sélection des patients à traiter par Tecentriq, sur la base de l'expression tumorale de PD-L1, doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1 et 5.1 du RCP). *Tecentriq en association* Les patients atteints d'un CSTN non préalablement traité doivent être sélectionnés sur la base de l'expression tumorale de PD-L1 confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1 du RCP). Posologie IV La dose recommandée de Tecentriq est soit de 840 mg administrée par voie intraveineuse toutes les deux semaines, **ou** soit de 1 200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines, **ou** soit de 1 680 mg administrée par voie intraveineuse toutes les quatre semaines, comme présenté dans le Tableau 1. SC La dose recommandée de Tecentriq solution injectable est de 1 875 mg administrée toutes les trois semaines, comme présenté dans le Tableau 1. Lorsque Tecentriq est administré en association, veuillez également vous référer aux RCP des produits administrés en association (voir également la rubrique 5.1 du RCP). **Tableau 1 : Dose recommandée pour Tecentriq en administration par voie intraveineuse/sous-cutanée *Indication* Dose recommandée et calendrier Tecentriq en monothérapie** *Carcinome urothélial en 1ère ligne de traitement, CBNPC métastatique en 1ère ligne de traitement, CBNPC inéligible aux sels de platine en 1ère ligne de traitement, CBNPC de stade précoce, Carcinome urothélial en 2ème ligne de traitement, CBNPC en 2ème ligne de traitement* IV 840 mg toutes les 2 semaines ou 1 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 680 mg toutes les 4 semaines. SC 1 875 mg toutes les 3 semaines **Tecentriq en association** *CBNPC non-épidermoïde en 1ère ligne de traitement avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine* Phases d'induction et d'entretien: IV 840 mg toutes les 2 semaines ou 1 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 680 mg toutes les 4 semaines. SC 1 875 mg toutes les 3 semaines. Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour. Phase d'induction pour les traitements en association (quatre ou six cycles): le bevacizumab, le paclitaxel, puis le carboplatine sont administrés toutes les trois semaines. Phase d'entretien (sans chimiothérapie) : bevacizumab toutes les 3 semaines. *CBNPC non-épidermoïde en 1ère ligne de traitement avec nab-paclitaxel et carboplatine* Phases d'induction et d'entretien: IV 840 mg toutes les 2 semaines ou 1 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 680 mg toutes les 4 semaines. SC 1 875 mg toutes les 3 semaines. Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour. Phase d'induction pour les traitements en association (quatre ou six cycles): le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés au jour 1 ; de plus, le nab-paclitaxel est administré aux jours 8 et 15 de chaque cycle de 3 semaines. *Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu en 1ère ligne de traitement avec carboplatine et **étoposide*** Phases d'induction et d'entretien: IV 840 mg toutes les 2 semaines ou 1 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 680 mg toutes les 4 semaines. SC 1 875 mg toutes les 3 semaines. Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour. Phase d'induction pour les traitements en association (quatre cycles) : le carboplatine, puis l'**étoposide**, sont administrés au jour 1 ; l'**étoposide** est également administré aux jours 2 et 3 de chaque cycle de 3 semaines. *Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé non résécable ou métastatique en 1ère ligne de traitement avec nab-paclitaxel* IV 840 mg toutes les 2 semaines ou 1 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 680 mg toutes les 4 semaines. SC 1 875 mg toutes les 3 semaines. Tecentriq doit être administré avant le nab-paclitaxel lorsque l'administration a lieu le même jour. Le nab-paclitaxel doit être administré à la dose de 100 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. *Carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable avec bevacizumab.* IV 840 mg toutes les 2 semaines ou 1 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 680 mg toutes les 4 semaines. SC 1 875 mg toutes les 3 semaines. Tecentriq doit être administré avant le bevacizumab lorsque l'administration a lieu le même jour. Le bevacizumab doit être administré à la dose de 15 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines. **Durée du traitement Tecentriq en monothérapie** *Carcinome urothélial en 1ère ligne de traitement, CBNPC métastatique en 1ère ligne de traitement, CBNPC inéligible aux sels de platine en 1ère ligne de traitement* Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. *CBNPC de stade précoce,* Pendant 1 an ou jusqu'à récidive de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une durée de traitement supérieure à 1 an n'a pas été étudiée. *Carcinome urothélial en 2ème ligne de traitement, CBNPC en 2ème ligne de traitement* Jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable. **Tecentriq en association** *CBNPC non-épidermoïde en 1ère ligne de traitement avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine / CBNPC non-épidermoïde en 1ère ligne de traitement avec nab-paclitaxel et carboplatine / Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu en 1ère ligne de traitement avec carboplatine et **étoposide*** Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la tumeur) ont été observées lors de la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin *Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé non résécable ou métastatique en 1ère ligne de traitement avec nab-paclitaxel* Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. *Carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable avec bevacizumab*. Jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable. *Oubli ou retard de dose* Si une dose programmée de Tecentriq est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver l'intervalle approprié entre les doses. *Modifications de dose pendant le traitement* Les réductions de dose de Tecentriq ne sont pas recommandées. *Retard de dose ou arrêt d'administration (voir également les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP)* **Tableau 2 : Recommandations de modification de dose pour Tecentriq.** [Effet indésirable à médiation immunitaire → Sévérité → Modification du traitement]: **Pneumopathie inflammatoire** → Grade 2 → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. → Grade 3 ou 4 → Arrêt définitif de Tecentriq. **Hépatite chez les patients non atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC)** → Grade 2 : (ALAT ou ASAT > 3 à 5 x la limite supérieure de la normale [LSN] *ou* bilirubine plasmatique > 1,5 à 3 x LSN) → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. → Grade 3 ou 4 : (ALAT ou ASAT > 5 x LSN *ou* bilirubine plasmatique > 3 x LSN) → Arrêt définitif de Tecentriq. **Hépatite chez les patients atteints d'un CHC** → Si ALAT ou ASAT dans les limites normales à l'initiation et augmentation > 3 x à ≤ 10 x LSN *ou* Si ALAT ou ASAT > 1 à ≤ 3 x LSN à l'initiation et augmentation > 5 x à ≤ 10 x LSN *ou* Si ALAT ou ASAT > 3 x à ≤ 5 x LSN à l'initiation et augmentation > 8 x à ≤ 10 x LSN → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. → Si augmentation de l'ALAT ou ASAT > 10 x LSN *ou* Si augmentation de la bilirubine totale > 3 x LSN → Arrêt définitif de Tecentriq. **Colite** → Diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation ≥ 4 selles/jour depuis le début du traitement) *ou* Colite symptomatique → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. → Diarrhée de grade 4 ou colite de grade 4 (mettant en jeu le pronostic vital ; intervention urgente requise) → Arrêt définitif de Tecentriq. **Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie** → Symptomatique → Suspendre Tecentriq. *Hypothyroïdie :* Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement substitutif thyroïdien et lorsque les taux de TSH diminuent. *Hyperthyroïdie :* Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement antithyroïdien et lorsque la fonction thyroïdienne s'améliore. **Insuffisance surrénalienne** → Symptomatique → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif. **Hypophysite** → Grade 2 ou 3 → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif. → Grade 4 → Arrêt définitif de Tecentriq. **Diabète de type 1** → Hyperglycémie de grade 3 ou 4 (glucose à jeun > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L) → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque le contrôle métabolique est atteint sous traitement substitutif par insuline. **Éruption cutanée/réactions cutanées sévères** → Grade 3 ou suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique[1] → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. → Grade 4 ou confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique[1] → Arrêt définitif de Tecentriq. **Syndrome myasthénique/myasthénie, syndrome de Guillain-Barré, méningoencéphalite et parésie faciale** → Parésie faciale de grade 1 ou 2 → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris si l'événement est totalement résolu. Si l'événement n'est pas complètement résolu alors que Tecentriq est suspendu, arrêter définitivement Tecentriq. → Tous grades de syndrome myasthénique/myasthénie, syndrome de Guillain-Barré et méningo-encéphalite ou parésie faciale de grade 3 ou 4 → Arrêt définitif de Tecentriq. **Myélite** → Grade 2, 3 ou 4 → Arrêt définitif de Tecentriq. **Pancréatite** → Augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 (> 2 x LSN) ou pancréatite de grade 2 ou 3 → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines ou lorsque les symptômes de pancréatite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. → Pancréatite de grade 4 ou récidive de pancréatite, quel que soit le grade → Arrêt définitif de Tecentriq. **Myocardite** → Grade 2 ou supérieur → Arrêt définitif de Tecentriq. **Néphrite** → Grade 2 (taux de créatinine > 1,5 à 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 1,5 à 3,0 x LSN) → Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'évènement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. → Grade 3 ou 4 (taux de créatinine > 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 3,0 x LSN) → Arrêt définitif de Tecentriq. **Myosite** → Grade 2 ou 3 → Suspendre Tecentriq. → Myosite de grade 4 ou de grade 3 récurrente → Arrêt définitif de Tecentriq. **Troubles péricardiques** → Péricardite de grade 1 → Suspendre Tecentriq[2]. → Grade 2 ou supérieur → Arrêt définitif de Tecentriq. **Lymphohistiocytose hémophagocytaire** → Suspicion de lymphohistiocytose **hémophagocytaire**[1] → Arrêt définitif de Tecentriq → **Autres effets indésirables à médiation immunitaire** → Grade 2 ou 3 → Suspendre Tecentriq jusqu'à ce que les effets indésirables s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. → Grade 4 ou grade 3 récurrent → Arrêt définitif de Tecentriq (**à l'exception des** endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif). **Autres effets indésirables, Réactions liées à la perfusion** → Grade 1 ou 2 → IV Réduire le débit de perfusion ou interrompre la perfusion. SC **Réduire la vitesse d'injection ou interrompre l'injection. Le traitement peut être repris après résolution de l'événement.** → Grade 3 ou 4 → Arrêt définitif de Tecentriq. *(ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure normale) Remarque : la toxicité doit être évaluée selon la version actuelle du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE). [1] Quelle que soit la sévérité. [2] Effectuer une évaluation cardiaque détaillée pour déterminer l'étiologie et prendre en charge de manière appropriée.* Populations particulières *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de Tecentriq chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour l'atezolizumab par voie intraveineuse sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. *Personnes âgées* Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique de Tecentriq n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP). *Patients asiatiques* En raison d'une augmentation des toxicités hématologiques observée chez les patients asiatiques au cours de l'essai clinique IMpower150, il est recommandé que la dose initiale de paclitaxel soit de 175 mg/m² toutes les trois semaines. *Insuffisance rénale* Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population. *Insuffisance hépatique* Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Tecentriq n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP). *Indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2* Les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 étaient exclus des essais cliniques dans le CSTN, le CBPC de stade étendu, en deuxième ligne du carcinome urothélial et dans le CHC (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Mode d'administration Il est important de vérifier les étiquettes du produit pour s'assurer que la formulation correcte (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, conformément à la prescription. IV La formulation intraveineuse de Tecentriq n'est pas destinée à l'administration sous-cutanée et doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse. Les perfusions ne doivent pas être administrées en injection rapide ou bolus intraveineux. Les patients recevant actuellement Tecentriq par voie intraveineuse peuvent passer à la solution injectable par voie sous-cutanée d'atezolizumab ou vice versa. La dose initiale de Tecentriq par voie intraveineuse doit être administrée en 60 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, toutes les perfusions suivantes peuvent être administrées en 30 minutes. Pour les instructions concernant la dilution et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. SC Tecentriq solution injectable n'est pas destinée à l'administration intraveineuse et doit être administrée uniquement par injection sous-cutanée. Avant l'administration, retirer Tecentriq solution injectable du réfrigérateur et laisser la solution atteindre la température ambiante. Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation de Tecentriq solution injectable avant l'administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. Administrer 15 mL de Tecentriq solution injectable par voie sous-cutanée dans la cuisse pendant environ 7 minutes. L'utilisation d'un set de perfusion sous-cutanée (par exemple à ailettes/papillon) est recommandée. NE PAS administrer au patient le volume résiduel restant dans la tubulure. Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite uniquement. Les nouvelles injections doivent être réalisées à au moins 2,5 cm de l'ancien site et jamais à des endroits où la peau est rouge, ecchymosée, sensible ou dure. Pendant le traitement par Tecentriq solution injectable, les autres médicaments à administration sous-cutanée doivent, de préférence, être injectés sur des sites d'administration différents. **Contre-indications** Hypersensibilité à l'atezolizumab ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité La sécurité d'atezolizumab en monothérapie est basée sur les données groupées de 5 039 patients présentant différents types de tumeurs ayant reçu l'atezolizumab par voie intraveineuse et 247 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ayant reçu l'atezolizumab par voie sous-cutanée. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : fatigue (29,3 %), diminution de l'appétit (20,1 %), éruptions cutanées (19,7 %), nausées (18,8 %), toux (18,2 %), diarrhée (18,1 %), fièvre (17,9 %), dyspnée (16,6 %), arthralgie (16,2 %), prurit (13,3 %), asthénie (13 %), dorsalgie (12,2 %), vomissements (11,7 %), infection des voies urinaires (11 %) et céphalées (10,2 %). La sécurité d'atezolizumab par voie intraveineuse administré en association à d'autres médicaments, a été évaluée chez 4 535 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : anémie (36,8 %), neutropénie (36,6 %), nausées (35,5 %), fatigue (33,1 %), alopécie (28,1 %), éruption cutanée (27,8 %), diarrhées (27,6 %), thrombopénie (27,1 %), constipation (25,8 %), diminution de l'appétit (24,7 %) et neuropathie périphérique (24,4 %). Le profil de sécurité de Tecentriq solution injectable était globalement similaire au profil de sécurité connu de la formulation intraveineuse, avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (4,5 % dans le bras Tecentriq sous-cutané versus 0 % dans le bras atezolizumab par voie intraveineuse). *Utilisation d'atezolizumab dans le traitement adjuvant d'un CBNPC* Le profil de sécurité d'atezolizumab en traitement adjuvant dans la population de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (IMpower010) était généralement cohérent avec le profil de sécurité global en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer avancé. Cependant, l'incidence des effets indésirables ***à médiation immunitaire*** d'atezolizumab dans l'essai IMpower010 a été de 51,7 %, comparée à 38,4 % dans la population globale en monothérapie chez les patients avec un cancer avancé. Aucun nouvel effet indésirable ***à médiation immunitaire*** n'a été identifié en traitement adjuvant. *Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine* Dans l'essai clinique dans le CBNPC en première ligne (IMpower150), une fréquence globale plus élevée d'effets indésirables a été observée dans le schéma thérapeutique avec les quatre médicaments atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, comparativement à atezolizumab, paclitaxel et carboplatine, dont des effets de grade 3 et 4 (63,6 % comparé à 57,5 %), des effets de grade 5 (6,1 % comparé à 2,5 %), des effets indésirables d'intérêt particulier pour l'atezolizumab (52,4 % comparé à 48,0 %), ainsi que des effets indésirables conduisant à un arrêt de l'un des traitements (33,8 % comparé à 13,3 %). Nausée, diarrhée, stomatite, fatigue, fièvre, inflammation des muqueuses, diminution de l'appétit, perte de poids, hypertension et protéinurie ont été plus fréquemment rapportées (différence ≥ 5 %) chez les patients recevant l'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine. Les autres effets indésirables cliniquement significatifs qui ont été observés plus fréquemment dans le bras atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine étaient les suivants : épistaxis, hémoptysie, accident vasculaire cérébral, dont des événements d'évolution fatale. Des informations complémentaires sur les effets indésirables graves sont présentées à la rubrique 4.4 du RCP. Tableau des effets indésirables Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par organe et par fréquence dans le Tableau 3 pour l'atezolizumab (intraveineux et sous-cutané) administré en monothérapie ou en association. Les effets indésirables connus pour l'atezolizumab ou des chimiothérapies administrées seules peuvent survenir durant le traitement avec ces médicaments en association, même si ces effets n'ont pas été rapportés dans les essais cliniques avec des traitements associés. Les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 3 : Résumé des effets indésirables survenant chez les patients traités par l'atezolizumab** Atezolizumab en monothérapie **Infections et infestations** Très fréquent, infection des voies urinaires[a]. Rare, infection à cytomégalovirus **Affections hématologiques et du système lymphatique** Fréquent, thrombopénie[z]. Rare, lymphohistiocytose hémophagocytaire **Affections du système immunitaire** Fréquent, réaction liée à la perfusion[h]. Rare, sarcoïdose[as] **Affections endocriniennes** Fréquent, hypothyroïdie[i], hyperthyroïdie[i]. Peu fréquent, diabète[k], insuffisance surrénalienne[l], hypophysite[m] **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent, diminution de l'appétit. Fréquent, hypokaliémie[ae], hyponatrémie[af], hyperglycémie **Affections du système nerveux** Très fréquent, céphalée. Fréquent, neuropathie périphérique[n]. Peu fréquent, syndrome de Guillain-Barré[p], méningo-encéphalite[q]. Rare,

syndrome myasthénique[c], parésie faciale, myélite **Affections oculaires** Peu fréquent, uvéite[at] **Affections cardiaques** Fréquent, troubles péricardiques[ao]. Rare, myocardite[a] **Affections vasculaires** Fréquent, hypotension **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Très fréquent, dyspnée, toux. Fréquent, pneumopathie inflammatoire[r], hypoxie[ag], rhinopharyngite[am] **Affections gastro-intestinales** Très fréquent, nausées, vomissements, diarrhées[u]. Fréquent, colite[v], douleur abdominale, dysphagie, douleur oropharyngée[w], sécheresse buccale. Peu fréquent, pancréatite[x]. Rare, maladie cœliaque **Affections hépatobiliaires** Fréquent, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, hépatite[y] **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Très fréquent, éruption cutanée[z], prurit. Fréquent, sécheresse cutanée[ab]. Peu fréquent, réactions cutanées sévères[ak], psoriasis[an], lichen[ar]. Rare pemphigoïde **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Très fréquent, arthralgie, dorsalgie. Fréquent, douleur musculo-squelettique[as], arthrite[au]. Peu fréquent, myosite[ab], ténosynovite[av] **Affections du rein et des voies urinaires** Fréquent, augmentation de la créatininémie[c]. Peu fréquent, néphrite[ad]. Fréquence indéterminée, cystite non infectieuse[al] **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent, fièvre, fatigue, asthénie. Fréquent, syndrome pseudo-grippal, frissons, réaction au site d'injection[ap] **Investigations** Peu fréquent, augmentation de la creatine phosphokinase sanguine **Atezolizumab en association Infections et infestations** Très fréquent, infection pulmonaire[b]. Fréquent, sepsis[aj]. Rare, infection à cytomégalovirus **Affections hématologiques et du système lymphatique** Très fréquent, anémie, thrombopénie[d], neutropénie[e], leucopénie[f]. Fréquent, lymphopénie[g]. Rare, lymphohistiocytose hémophagocytaire **Affections du système immunitaire** Fréquent, réaction liée à la perfusion[h] **Affections endocriniennes** Très fréquent, hypothyroïdie[i]. Fréquent, hyperthyroïdie[i]. Peu fréquent, hypophysite[m] **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent, diminution de l'appétit. Fréquent, hypokaliémie[ae], hyponatrémie[af], hypomagnésémie[n] **Affections du système nerveux** Très fréquent, neuropathie périphérique[o], céphalée. Fréquent, syncope, vertige. Rare, parésie faciale **Affections oculaires** Rare, uvéite[at] **Affections cardiaques** Peu fréquent, troubles péricardiques[ao] **Affections vasculaires** Très fréquent, hypertension[ai] **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Très fréquent, dyspnée, toux, rhinopharyngite[am]. Fréquent, dysphonie **Affections gastro-intestinales** Très fréquent, nausées, vomissements, diarrhées[u], constipation. Fréquent, stomatite, dysgueusie, colite[v]. Rare, maladie cœliaque **Affections hépatobiliaires** Fréquent, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Très fréquent, éruption cutanée[z], prurit, alopécie[ah]. Peu fréquent, réactions cutanées sévères[ak], psoriasis[an]. Rare, pemphigoïde, lichen[ar] **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Très fréquent, arthralgie, douleur musculo-squelettique[as], dorsalgie. Fréquent, arthrite[au]. Peu fréquent, ténosynovite[av] **Affections du rein et des voies urinaires** Fréquent, protéinurie[ac], augmentation de la créatininémie[c] **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent, fièvre, fatigue, asthénie, oedème **périphérique Investigations** Fréquent, augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang. [a] *Inclut des cas rapportés d'infection des voies urinaires, de cystite, de pyélonéphrite, d'infection des voies urinaires par colibacille, d'infection des voies urinaires bactérienne, d'infection rénale, de pyélonéphrite aiguë, de pyélonéphrite chronique, de pyélite, d'abcès rénal, d'infection streptococcique des voies urinaires, d'urétrite, d'infection des voies urinaires fongique, d'infection des voies urinaires à pseudomonas.* [b] *Inclut des cas rapportés de pneumonie, de bronchite, d'infection des voies respiratoires basses, d'épanchement pleural infectieux, de trachéobronchite, de pneumonie atypique, d'abcès pulmonaire, d'exacerbation infectieuse d'une affection chronique obstructive des voies aériennes, de pneumopathie paranéoplasique, de pyopneumothorax, de pleurésie, de pneumonie post-intervention.* [c] *Inclut des cas rapportés d'augmentation de la créatininémie, d'hypercréatininémie.* [d] *Inclut des cas rapportés de thrombopénie immunitaire (issus d'études non incluses dans les données groupées), de thrombopénie, de diminution du nombre de plaquettes.* [e] *Inclut des cas rapportés de neutropénie, de diminution du nombre de neutrophiles, de neutropénie fébrile, de sepsis neutropénique, de granulocytopénie.* [f] *Inclut des cas rapportés de diminution du nombre de globules blancs, de leucopénie.* [g] *Inclut des cas rapportés de lymphopénie, de diminution du nombre de lymphocytes.* [h] *Inclut des cas rapportés de réaction liée à la perfusion, de syndrome de relargage des cytokines, d'hypersensibilité, d'anaphylaxie.* [i] *Inclut des cas rapportés de positivité aux anticorps anti-thyroïdiens, d'hypothyroïdie auto-immune, de thyroïdite auto-immune, de diminution de la thyréostimuline (TSH), d'augmentation de la thyréostimuline (TSH), de syndrome euthyroïdien, de goitre, d'hypothyroïdie, d'hypothyroïdie à médiation immunitaire, de thyroïdite à médiation immunitaire, de myxœdème, d'hypothyroïdie primaire, de troubles thyroïdiens, de diminution des hormones thyroïdiennes, de paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux, de thyroïdite, de thyroïdite aiguë, de diminution de la thyroxine, de diminution de la thyroxine libre, d'augmentation de la thyroxine libre, d'augmentation de la thyroxine, de diminution de la tri-iodothyronine, d'augmentation de la tri-iodothyronine, de tri-iodothyronine libre anormale, de diminution de la tri-iodothyronine libre, d'augmentation de la tri-iodothyronine libre, de thyroïdite silencieuse.* [j] *Inclut des cas rapportés d'hyperthyroïdie, de maladie de Basedow, d'ophtalmopathie endocrinienne, d'exophtalmie.* [k] *Inclut des cas rapportés de diabète, de diabète de type 1, d'acidocétose diabétique, d'acidocétose.* [l] *Inclut des cas rapportés d'insuffisance surrénalienne, de diminution de la corticotropine sanguine, de déficit en glucocorticoïdes, d'insuffisance surrénalienne primaire, d'insuffisance adrénocorticale secondaire.* [m] *Inclut des cas rapportés d'hypophysite, d'hypopituitarisme, d'insuffisance adrénocorticale secondaire, de trouble de la régulation de la température.* [n] *Inclut des cas rapportés d'hypomagnésémie, de diminution du magnésium dans le sang.* [o] *Inclut des cas rapportés de neuropathie périphérique, de neuropathie auto-immune, de neuropathie sensitive périphérique, de polyneuropathie, de zona, de neuropathie motrice périphérique, d'amyotrophie névralgique, de neuropathie sensitivo motrice périphérique, de neuropathie toxique, de neuropathie axonale, de plexopathie lombo-sacrée, d'arthropathie neuropathique, d'infection des nerfs périphériques, de névrite, de neuropathie à médiation immunitaire.* [p] *Inclut des cas rapportés de syndrome de Guillain-Barré, de paralysie flasque ascendante, de polyneuropathie démyélinisante.* [q] *Inclut des cas rapportés d'encéphalite, d'encéphalite auto-immune, de méningite, de méningite aseptique, de photophobie.* [r] *Inclut des cas rapportés de myasthénie grave.* [s] *Inclut des cas rapportés de myocardite, de myocardite auto-immune et de myocardite à médiation immunitaire.* [t] *Inclut des cas rapportés de pneumopathie inflammatoire, d'infiltration pulmonaire, de bronchiolite, de pneumopathie à médiation immunitaire, de pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire, de pneumopathie interstitielle, d'alvéolite, d'opacité pulmonaire, de fibrose pulmonaire, de toxicité pulmonaire, de pneumopathie radique.* [u] *Inclut des cas rapportés de diarrhée, de selles impérieuses, de selles fréquentes, d'hypermotilité gastro-intestinale.* [v] *Inclut des cas rapportés de colite, de colite auto-immune, de colite ischémique, de colite microscopique, de colite ulcéreuse, de colite de dérivation, de colite à éosinophiles, d'entérocolite à médiation immunitaire.* [w] *Inclut des cas rapportés de douleur oropharyngée, d'inconfort oropharyngé, d'irritation de la gorge.* [x] *Inclut des cas rapportés de pancréatite auto-immune, de pancréatite, de pancréatite aiguë, de lipase augmentée, d'amylase augmentée.* [y] *Inclut des cas rapportés d'ascite, d'hépatite auto-immune, de cytolyse hépatique, d'hépatite, d'hépatite aiguë, d'hépatite toxique, d'hépatotoxicité, d'hépatite à médiation immunitaire, de trouble hépatique, de lésion hépatique d'origine médicamenteuse, d'insuffisance hépatique, de stéatose hépatique, de lésion hépatique, d'atteintes hépatiques, d'hémorragie de varices œsophagiennes, de varices œsophagiennes, de péritonite bactérienne spontanée.* [z] *Inclut des cas rapportés d'acné, de bulle, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, d'éruption médicamenteuse, d'eczéma, d'eczéma infecté, d'érythème, d'érythème de la paupière, d'éruption cutanée de la paupière, d'érythème pigmenté fixe, de folliculite, de furoncle, de dermatite des mains, de dermatite à médiation immunitaire, de bulle labiale, de bulle hémorragique buccale, de syndrome d'***érythrodysesthésie** *palmo-plantaire, de pemphigoïde, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée maculaire, d'éruption cutanée maculo-papuleuse, d'éruption cutanée morbilliforme, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée papulosquameuse, d'éruption cutanée pruritique, d'éruption cutanée pustuleuse, d'éruption cutanée vésiculaire, de dermatite scrotale, de dermatite séborrhéique, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée, d'ulcère cutané, d'éruption cutanée du site d'abord vasculaire.* [aa] *Inclut des cas rapportés de douleur musculo-squelettique, de myalgie, de douleur osseuse.* [ab] *Inclut des cas rapportés de myosite, de rhabdomyolyse, de pseudopolyarthrite rhizomélique, de dermatomyosite, d'abcès musculaire, de myoglobinurie, de myopathie, de polymyosite.* [ac] *Inclut des cas rapportés de protéinurie, de présence de protéines dans les urines, d'hémoglobinurie, d'anomalie des urines, de syndrome néphrotique, d'albuminurie.* [ad] *Inclut des cas rapportés de néphrite, de néphrite auto-immune, de néphropathie du purpura rhumatoïde (purpura de Henoch-Schönlein), de glomérulonéphrite paranéoplasique, de néphrite tubulo-interstitielle.* [ae] *Inclut des cas rapportés d'hypokaliémie, de diminution du potassium dans le sang.* [af] *Inclut des cas rapportés d'hyponatrémie, de diminution du sodium dans le sang.* [ag] *Inclut des cas rapportés d'hypoxie, de diminution de la saturation en oxygène, de pO2 diminuée.* [ah] *Inclut des cas rapportés d'alopécie, de madarose, d'alopécie en plaque, d'alopécie totale, d'hypotrichose.* [ai] *Inclut des cas rapportés d'hypertension, d'augmentation de la pression artérielle, de crise hypertensive, d'augmentation de la pression artérielle systolique, d'hypertension diastolique, de pression artérielle insuffisamment contrôlée, de rétinopathie hypertensive, de néphropathie hypertensive, d'hypertension essentielle, d'hypertension orthostatique.* [aj] *Inclut des cas rapportés de sepsis, de choc septique, d'urosepsis, de sepsis neutropénique, de sepsis pulmonaire, de sepsis bactérien, de sepsis à klebsiella, de sepsis abdominal, de sepsis à candida, de sepsis à escherichia, de sepsis à pseudomonas, de sepsis à staphylocoques.* [ak] *Inclut des cas rapportés de dermatite bulleuse, d'éruption cutanée exfoliative, d'érythème polymorphe, de dermatite exfoliative, de dermatite exfoliative généralisée, de toxidermie, de syndrome de Stevens-Johnson, de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, de nécrolyse épidermique toxique, de vascularite cutanée.* [al] *Inclut des cas rapportés de cystite non infectieuse et de cystite à médiation immunitaire.* [am] *Inclut des cas rapportés de rhinopharyngite, de congestion nasale, de rhinorrhée.* [an] *Inclut des cas rapportés de psoriasis, de dermatite psoriasiforme.* [ao] *Inclut des cas rapportés de péricardites, d'épanchement péricardique, de tamponnade cardiaque et de péricardite constrictive.* [ap] *Rapportée dans une étude en dehors des données groupées (liée à l'administration sous-cutanée). La fréquence est basée sur l'exposition de Tecentriq solution injectable dans IMscin001 et IMscin002 et inclut des cas rapportés de réaction, de douleurs, d'érythème ou d'éruption cutanée au niveau du site d'injection.* [aq] *Inclut des cas rapportés de sécheresse cutanée, de xérose.* [ar] *Inclut des cas rapportés de kératose lichénoïde, de lichen scléreux et de lichen plan.* [as] *Inclut des cas rapportés de sarcoïdose, de sarcoïdose pulmonaire et de sarcoïdose de ganglion lymphatique.* [at] *Inclut des cas rapportés d'uvéite, d'iridocyclite et d'iritis.* [au] *Inclut des cas rapportés d'arthrite, de gonflement des articulations, d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde, de polyarthrite, d'arthrose rachidienne, d'arthrite auto-immune, d'arthrite à médiation immunitaire, de spondylite, d'épanchement articulaire, d'arthropathie, d'oligoarthrite, d'affection rhumatismale.* [av] *Inclut des cas rapportés de tendinite, de douleur aux tendons, de ténosynovite et de synovite.* Description d'effets indésirables sélectionnés Les données ci-dessous reflètent les informations concernant les effets indésirables significatifs observés avec l'atezolizumab en monothérapie dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1 du RCP). Des informations complémentaires sur les effets indésirables significatifs observés avec l'atezolizumab administré en association sont présentées en cas de différences cliniquement pertinentes par rapport à l'atezolizumab en monothérapie. Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites aux rubriques 4.2 et 4.4 du RCP. *Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire* Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 3,0 % (151/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Parmi ces patients, trois ont présenté des événements d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 3,7 mois (intervalle de 3 jours à 29,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,7 mois (intervalle de 0 jour à 27,8+ mois ; + signale une valeur censurée). La pneumopathie a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 41 (0,8 %) patients. Une pneumopathie inflammatoire nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 1,8 % (92/5 039) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie. *Hépatite à médiation immunitaire* Une hépatite est survenue chez 1,7 % (88/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Parmi ces 88 patients, trois ont présenté des événements d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 1,4 mois (intervalle de 0 jour à 26,3 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1 mois (intervalle de 0 jour à 52,1+ mois ; + signale une valeur censurée). L'hépatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 46 (0,9 %) patients. Une hépatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 2,6 % (130/5 039) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie. *Colite à médiation immunitaire* Une colite est survenue chez 1,2 % (62/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,5 mois (intervalle de 15 jours à 36,4 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,4 mois (intervalle de 3 jours à 50,2+ mois ; + signale une valeur censurée). La colite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 24 (0,5 %) patients. Une colite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,6 % (30/5 039) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie. *Endocrinopathies à médiation immunitaire Troubles de la thyroïde* Une hypothyroïdie est survenue chez 8,5 % (427/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,2 mois (intervalle de 0 jour à 38,5 mois). Une hypothyroïdie est survenue chez 17,4 % (86/495) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie en traitement adjuvant d'un CBNPC. Le délai médian de survenue a été de 4,0 mois (intervalle de 22 jours à 11,8 mois). Une hyperthyroïdie est survenue chez 2,4 % (121/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 2,7 mois (intervalle de 0 jour à 24,3 mois). Une hyperthyroïdie est survenue chez 6,5 % (32/495) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie en traitement adjuvant d'un CBNPC. Le délai médian de survenue a été de 2,8 mois (intervalle de 1 jour à 9,9 mois). *Insuffisance surrénalienne* Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 0,5 % (25/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 6,2 mois (intervalle de 3 jours à 21,4 mois). Une insuffisance surrénalienne a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 5 (0,1 %) patients. Une insuffisance surrénalienne nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,4 % (20/5 039) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie. *Hypophysite* Une hypophysite est survenue chez 0,2 % (9/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,3 mois (intervalle de 21 jours à 13,7 mois). Chez six patients (0,1 %), l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes et le traitement par l'atezolizumab **a été arrêté chez un patient (< 0,1 %). Une hypophysite est survenue chez 1,4 % (15/1 093) des patients ayant reçu l'**atezolizumab en association au paclitaxel suivi de l'atezolizumab, de la doxorubicine ou de l'**épirubicine** à dose-densité, et de la cyclophosphamide. Le délai médian de survenue a été de 3,8 mois (intervalle de 2,4 à 10,7 mois). Chez onze patients (1,0 %), l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes. Le traitement par l'atezolizumab **a été arrêté chez sept patients (0,6 %). Une hypophysite est survenue chez 0,8 % (3/393) des patients ayant reçu l'**atezolizumab avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine. Le délai médian de survenue a été de 7,7 mois (intervalle de 5,0 à 8,8 mois). Chez deux patients, l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes. Une hypophysite est survenue chez 0,4 % (2/473) des patients ayant reçu l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine. Le délai médian de survenue a été de 5,2 mois (intervalle de 5,1 à 5,3 mois). Chez les deux patients, l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes. *Diabète* Un diabète est survenu chez 0,6 % (30/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,5 mois (intervalle de 3 jours à 29,0 mois). Le diabète a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez < 0,1 % (3/5 039) des patients. Quatre (< 0,1 %) patients ont nécessité l'utilisation de corticoïdes. Un diabète est survenu chez 2,0 % (10/493) des patients atteints d'un CHC ayant reçu l'atezolizumab en association au bevacizumab. Le délai médian de survenue a été de 4,4 mois (intervalle de 1,2 mois à 8,3 mois). Aucun cas de diabète n'a conduit à l'arrêt d'atezolizumab. *Méningo-encéphalite à médiation immunitaire* Une méningo-encéphalite est survenue chez 0,4 % (22/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 15 jours (intervalle de 0 jour à 12,5 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 24 jours (intervalle de 6 jours à 14,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Une méningo-encéphalite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,2 % (12/5 039) des patients recevant l'atezolizumab et huit patients (0,2 %) ont arrêté l'atezolizumab. *Neuropathies à médiation immunitaire Syndrome de Guillain-Barré et polyneuropathie démyélinisante* Un syndrome de Guillain-Barré et une polyneuropathie démyélinisante sont survenus chez 0,1 % (6/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,1 mois (intervalle de 18 jours à 8,1 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 8,0 mois (intervalle de 18 jours à 24,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Le syndrome de Guillain-Barré a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %). Un syndrome de Guillain-Barré nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenu chez < 0,1 % (3/5 039) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie. *Parésie faciale à médiation immunitaire* Une parésie faciale est survenue chez < 0,1 % (1/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 29 jours. La durée a été de 1,1 mois. L'événement n'a pas nécessité l'utilisation de corticoïdes et n'a pas conduit à l'arrêt d'atezolizumab. *Myélite à médiation immunitaire* Une myélite est survenue chez < 0,1 % (1/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 3 jours. L'événement a nécessité l'utilisation de corticoïdes mais n'a pas conduit à l'arrêt d'atezolizumab. *Syndrome myasthénique* Une myasthénie est survenue chez < 0,1 % (2/5 039) des patients (incluant un cas de décès) ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 2,6 mois (intervalle de 1,2 mois à 4 mois). *Pancréatite à médiation immunitaire* Une pancréatite, incluant une augmentation de l'amylase et de la lipase, est survenue chez 0,8 % (40/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5 mois (intervalle de 0 jour à 24,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 24 jours (intervalle de 3 jours à 40,4+ mois ; + signale une valeur censurée). La pancréatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 (< 0,1 %) patients. Une pancréatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,2 % (8/5 039) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie. *Myocardite à médiation immunitaire* Une myocardite est survenue chez < 0,1 % (5/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur les 5 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale en traitement adjuvant d'un CBNPC. Le délai médian de survenue a été de 3,7 mois (intervalle de 1,5 à 4,9 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 14 jours (intervalle de 12 jours à 2,8 mois). La myocardite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 (< 0,1 %) patients. Trois (< 0,1 %) patients ont nécessité l'utilisation de corticoïdes. *Néphrite à médiation immunitaire* Une néphrite est survenue chez 0,2 % (11/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab. Le délai médian de survenue était de 5,1 mois (intervalle de 3 jours à 17,5 mois). Une néphrite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 5 (≤ 0,1 %) patients. Cinq (0,1 %) patients ont nécessité l'utilisation de corticoïdes. *Myosite à médiation immunitaire* Une myosite est survenue chez 0,6 % (32/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 3,5 mois (intervalle de 12 jours à 11,5 mois). La durée médiane était de 3,2 mois (intervalle de 9 jours à 51,1+ mois ; + signale une valeur censurée). La myosite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 6 (0,1 %) patients. Dix (0,2 %) patients ont nécessité l'utilisation de corticoïdes. *Réactions cutanées sévères à médiation immunitaire* Des réactions cutanées sévères sont survenues chez 0,6 % (30/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 30 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 4,8 mois (intervalle de 3 jours à 15,5 mois). La durée médiane était de 2,4 mois (intervalle de 1 jour à 37,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Les réactions cutanées sévères ont conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 (< 0,1 %) patients. Des réactions cutanées sévères nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques sont survenues chez 0,2 % (9/5 039) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie. *Troubles péricardiques à médiation immunitaire* Des troubles péricardiques sont survenus chez 1 % (49/5 039) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 1,4 mois (intervalle de 6 jours à 17,5 mois). La durée médiane était de 2,5 mois (intervalle de 0 à 51,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Les troubles péricardiques ont conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 (< 0,1 %) patients. Des troubles péricardiques nécessitant l'utilisation de corticoïdes sont survenues chez 0,2 % (7/5 039) des patients. *Effets de classe des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire* Au cours du traitement par d'autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, des cas de l'effet indésirable suivant, susceptibles de survenir également pendant le traitement par l'atezolizumab, ont été rapportés : insuffisance pancréatique exocrine. *Immunogénicité Formulation sous-cutanée* Dans l'essai clinique IMscin001, l'incidence des anticorps anti-atezolizumab apparus sous traitement chez les patients traités par Tecentriq sous-cutané et par voie intraveineuse était comparable (19,5 % [43/221] et 13,9 % [15/108], respectivement), après une médiane de traitement de 2,8 mois. L'incidence des anticorps anti-rHuPH20 apparus sous traitement chez les patients traités par Tecentriq sous-cutané était de 5,4 % (12/224). La pertinence clinique du développement d'anticorps anti-rHuPH20 après traitement avec Tecentriq solution injectable n'est pas connue. *Formulation intraveineuse* Dans plusieurs essais cliniques de phase II et III, 13,1 % à 54,1 % des patients ont développé des anticorps anti-médicament (ADA) apparus sous traitement. Les patients qui ont développé des ADA en cours de traitement avaient tendance à présenter, à l'initiation, un moins bon état de santé et des caractéristiques pathologiques plus avancées. Ces déséquilibres dans l'état de santé et les caractéristiques pathologiques à l'initiation peuvent biaiser l'interprétation des analyses PK, d'efficacité et de sécurité. Des analyses exploratoires ajustant les déséquilibres à l'initiation sur l'état de santé et les caractéristiques pathologiques ont été menées pour évaluer l'effet des ADA sur l'efficacité. Ces analyses n'ont pas exclu une possible atténuation du bénéfice d'efficacité chez les patients ayant développé des ADA en comparaison aux patients n'ayant pas développé des ADA. Le délai médian de survenue des ADA variait de 3 semaines à 5 semaines. Sur la base des données groupées des patients traités par atezolizumab en monothérapie (N = 3 460) et en association (N = 2 285), les fréquences suivantes d'événements indésirables ont été observées respectivement dans la population ADA positive comparée à la population ADA négative : 46,2 % d'événements indésirables de grade 3-4 vs. 39,4 %, 39,6 % d'événements indésirables graves vs. 33,3 %, 8,5 % d'événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement vs. 7,8 % (en monothérapie) ; 63,9 % d'événements indésirables de grade 3-4 vs. 60,9 %, 43,9 % d'événements indésirables graves vs. 35,6 %, 22,8 % d'événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement vs. 18,4 % (en association). Cependant, les données disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions fermes sur des profils possibles d'événements indésirables. *Population pédiatrique* La sécurité d'atezolizumab chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été établie. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé lors d'un essai clinique avec 69 patients pédiatriques (< 18 ans) et le profil de sécurité était comparable aux adultes. *Personnes âgées* Aucune différence globale de sécurité n'a été observée entre les patients âgés de moins de 65 ans, de 65 à 74 ans et de 75 à 84 ans recevant l'atezolizumab en monothérapie. Les données chez les patients âgés de 85 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions significatives dans cette population. Dans l'essai clinique IMpower150, un âge de 65 ans et plus a été associé à un risque augmenté de développer des effets indésirables chez les patients recevant l'atezolizumab en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel. Dans les essais cliniques IMpower150, IMpower133, IMpower110 et IMscin001, les données chez les patients âgés de 75 ans et plus étaient trop limitées pour tirer des conclusions. Dans l'étude IPSOS réalisée en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un CBNPC inéligibles à un traitement à base de sels de platine, il n'y avait aucune différence globale du profil de sécurité entre les sous-groupes d'âge des patients traités en première ligne de traitement par l'atezolizumab en monothérapie. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Pour la Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be **Pour le Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Allemagne **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** IV EU/1/17/1220/001, EU/1/17/1220/002 SC EU/1/17/1220/003 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 16 octobre 2025. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. E.R. Pharm. Eline De Bruyne – M-BE-00003816 – créé le 18 novembre 2025.



LES CAS DIFFICILES EXIGENT UNE APPROCHE CIBLÉE:

Un inhibiteur de PD-L1 avec une efficacité et une sécurité prouvées dans diverses catégories de statut de performance ECOG, en milieu clinique et en situation réelle.[1-17]

TECENTRIQ® SC
atezolizumab subcutaneous

La première immunothérapie anticancéreuse anti-PD-L1 remboursée en formulation sous-cutanée et préférée par les patients.[1-3*]

CBNPC[1-12]

- Tecentriq en monothérapie adjuvante, après résection complète et chimiothérapie à base de platine dans le CBNPC PD-L1 ≥ 50 % avec un risque élevé de récidive
- Tecentriq en monothérapie, en première ligne dans le CBNPC métastatique PD-L1 ≥ 50 % (TC PD-L1≥50 % ou IC ≥10%) (sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif))
- Tecentriq + bevacizumab + carboplatine/paclitaxel en première ligne dans le CBNPC non épidermoïde métastatique (avec métastases hépatiques ou post-TKI).[a,b]
- Tecentriq en monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure

CBPC-SE[1,13,16]

- Tecentriq + carboplatine/étoposide en première ligne de traitement dans le CBPC de stade étendu

CHC[1,14,15]

- Tecentriq + bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur

UC[1,17]

- Tecentriq en monothérapie dans le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligible au cisplatine et PD-L1≥ 5 %. **

SC IV

Efficacité et sécurité **comparables à Tecentriq IV**[1-3]

~4-8 min[1,3]

Administration par injection sous-cutanée (SC) dans la cuisse en **~4-8 min**[1,3]

AE

Les effets indésirables (EI) sont restés plus faibles avec Tecentriq SC: comparé à l'IV[3]:
- EI(G) (19% vs 27%)
- EI de grade 3-4 (21 vs 31%)

8 patients sur 10 préfèrent Tecentriq sous-cutané, les plus âgés montrant même une préférence plus élevée[3,4*]

1L, première ligne; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CBPC-SE, cancer bronchique à petites cellules de stade étendu; CHC, carcinome hépatocellulaire; IV, intraveineux; CBNPC, cancer bronchique non à petites cellules (e, stade précoce; m, métastatique); SC, sous-cutané; TKI, inhibiteur de la tyrosine kinase; CU, carcinome urothélial

* Dans IMscin002, la satisfaction des patients a été évaluée à l'aide du questionnaire TASQ. L'étude incluait des patients atteints de CBNPCréséqué de stade II-IIIB (T3N2) ayant terminé leur chimiothérapie adjuvante et étant PD-L1 positif (≥1 %), ainsi que des patients atteints de CBNPC de stade IV n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et ayant un taux élevé de PD-L1 (≥50 % TC). L'expression de PD-L1 a été évaluée par un laboratoire local ou central à l'aide des tests VENTANA PD-L1 (SP263) ou Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

** Pour les patients dont le traitement a été initié avant le 01.08.2018, la restriction supplémentaire liée à l'expression de PD-L1 ne s'applique pas; pour les patients dont le traitement a été initié avant le 01.04.2021, la restriction supplémentaire liée au carboplatine ne s'applique pas.

a. La tumeur présente une mutation de l'EGFR ou est ALK-positive, tel que démontré par au moins un test validé pour le cancer du poumon : IHC (immunohistochimie), ISH (hybridation in situ), ou NGS (séquençage de nouvelle génération). Le(s) test(s) doivent être effectués dans des laboratoires en mesure de garantir la validation des procédures d'analyse.

b. Le bénéficiaire a reçu une thérapie ciblée avant de recevoir la spécialité concernée, et le bénéficiaire présente une ou plusieurs métastases hépatiques établies par scanner ou IRM.

Références:

1. RCP TECENTRIQ (atezolizumab) IV, dernière mise à jour 16/10/2025, incluant les informations sur les prix et les conditions de délivrance, disponible via https://www.e-compendium.be/fr/notices/scientifique/7511/14794 ; RCP TECENTRIQ (atezolizumab) SC, dernière mise à jour 16/10/2025, incluant les informations sur les prix et les conditions de délivrance, disponible via https://www.e-compendium.be/nl/bijsluiters/wetenschappelijk/8395/14794
2. INAMI-2.RIZIV.2024, Code INAMI: 01459786, https://webappsa.riziv-inami.fgov.be/ssp/ProductSearch, last accessed 12.12.2025.
3. Burotto et al. 2023. IMscin001 part 2 updated results: Efficacy, safety, immunogenicity and patient-reported outcomes (PROs) from the randomised phase III study of atezolizumab (atezo) subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology. Volume 34, S823, https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)03315-X/, last accessed March 2025
4. Cappuzzo F et al.2024. Primary Results from IMscin002: A Study to Evaluate Patient Preferences and Perceptions of Health Care Professionals for Atezolizumab Subcutaneous Versus Intravenous for the Treatment of NSCLC. JTO Clinical and Research Reports. Volume 6,5. https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2025.100815. Last accessed June 2025
5. Majem et. al 2024. Presented at ESMO IO. Geneva, Switzerland (Poster 143P).
6. Lee SM, et al. The Lancet 2023
7. J assem J et al. J Thorac Oncol 2021; 16(11): 1872-1882
8. SocinskiMA, et al. N Engl J Med. 2018;378(24):2288-2301. 3. Socinski, et al. ASCO 2108 (Abs 9002)
9. Julien Mazieres et al (ESMO) Virtual Congress 2020, 19-21 September 2020
10. Barlesi, et al. ESMO 2016 (Abs LBA44),
11. Rittmeyer, et al. Lancet 2017
12. Hendriks et. al 2025.Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO non-oncogene-addicted metastatic NSCLC Living Guideline. Annals of Oncology. June 19th. 2025. Last Accessed July 2025.
13. Popat et. al 2023.Third interim analysis of efficacy and safety in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) receiving atezolizumab plus carboplatin and etoposide (atezo + CE) as first-line (1L) therapy under real-world conditions (RWCs). Annals of Oncology, Volume 34, S1066 - S1067.https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1230. last accessed October 2025
14. Manfredi et. al 2025.Efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable HCC: Systematic review and meta-analysis of real-world evidence. JHEP Rep.;7(8):101431. doi: 10.1016/j.jhepr.2025.101431.last accessed October 2025
15. Cheng, Ann-Lii et al. Journal of Hepatology, 2022, Volume 76, Issue 4, 862 - 873.
16. Liu et. al 2021. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):619-630. doi: 10.1200/JCO.20.01055.
17. Rosenberg et. al 2024, ESMO Open, Volume 9, Issue 12, 103972. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103972

R.E.: n.v. Roche s.a. - M-BE-00003232 - updated on 12/12/2025