

# MISE EN PRATIQUE DES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DES TOXICITÉS DES IMMUNOTHÉRAPIES EN PREMIÈRE LIGNE DE SOIN

DE FROIDMONT A (1), JERUSALEM G (1), POTTIER C (1)

**RÉSUMÉ :** Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ICI) ont révolutionné la prise en charge des tumeurs solides. Cependant, ils peuvent induire des effets secondaires liés à l'immunothérapie (irAEs) qui peuvent atteindre n'importe quel organe. Ces irAEs sont différents des manifestations indésirables des traitements oncologiques classiques et nécessitent une prise en charge spécifique. Au vu de l'augmentation de l'utilisation des ICI, la première ligne de soin va être amenée à gérer ces irAEs de plus en plus fréquemment. Cet article a pour objectif d'aider à l'application des recommandations pour la gestion des irAEs, en mettant particulièrement l'accent sur les aspects liés à la prise en charge en première ligne.

**MOTS-CLÉS :** *Immunothérapie - Inhibiteur de point de contrôle immunitaire - Effets secondaires - Première ligne de soin*

## IMPLEMENTATION OF THE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF TOXICITIES FROM IMMUNOTHERAPY IN FIRST-LINE CARE

**SUMMARY :** Immune checkpoint inhibitors (ICI) have revolutionized the treatment of solid tumors. However, they can induce immune-related adverse effects (irAEs) that can affect any organ. These irAEs are different from the side effects of traditional oncological treatments and require specific management. Given the increasing use of ICI, first-line care will increasingly need to manage these irAEs. This article aims to assist in the implementation of the guidelines for managing irAEs, with a particular focus on aspects related to first-line care.

**KEYWORDS :** *Immunotherapy - Immune checkpoint inhibitor - Side effects - First-line care*

## INTRODUCTION

Les immunothérapies des tumeurs solides sont principalement les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ICI). Ce sont des anticorps monoclonaux ciblant les récepteurs (CTLA4, PD1, LAG3) présents à la surface des cellules immunitaires ou leur ligand (PD-L1), permettant ainsi de réactiver la réponse immunitaire anti-tumorale (1). Les ICI ont révolutionné la prise en charge des cancers avec des indications nombreuses et des résultats variés, allant d'une stabilisation de la maladie à une véritable guérison (2).

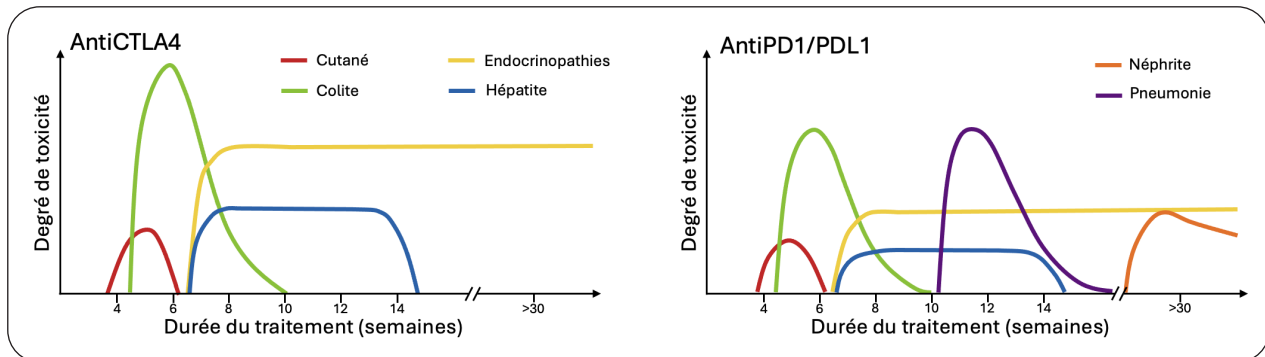
Cependant, ces réussites thérapeutiques sont obtenues au prix d'une nouvelle toxicité : les effets secondaires liés à l'immunothérapie (irAEs). Ces irAEs sont liés à une suractivation du système immunitaire et peuvent atteindre n'importe quel organe. Leurs incidences et délais d'apparition sont essentiellement liés à leur cible (Figure 1). La majorité des effets secondaires sont légers à modérés et concernent la peau,

le système digestif et les endocrinopathies, tandis que les atteintes plus sévères, pouvant mener au décès dans 2 % des cas, sont rares et impliquent les irAEs cardiaques, neurologiques ou pulmonaires (Figure 2) (3, 4). Une association entre l'apparition d'irAEs et une survie prolongée a été montrée dans plusieurs études, mais elle reste controversée (5).

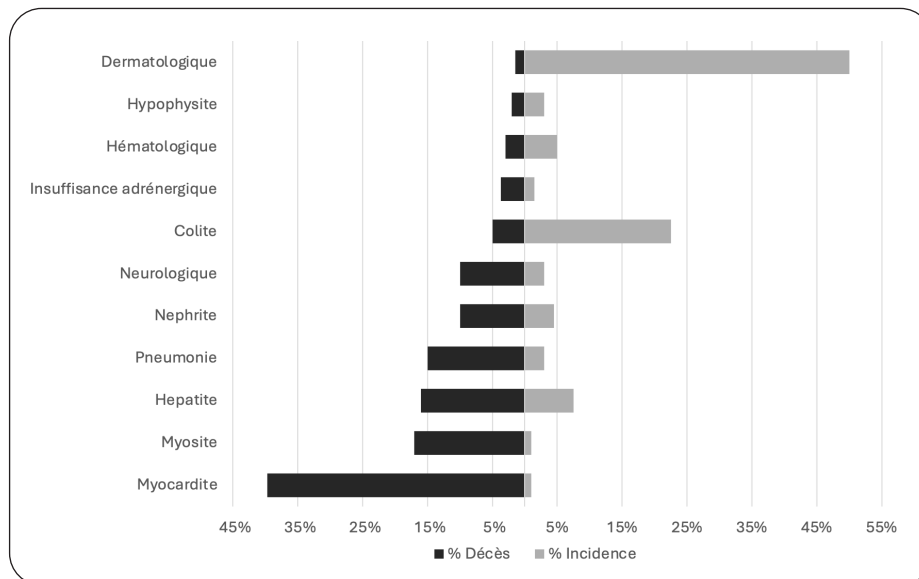
Les irAEs sont donc fréquents, variés et potentiellement mortels. Ils sont d'autant plus probables chez les patients sous combinaison d'ICI ou présentant un antécédent d'irAEs ou de maladie auto-immune. Leur prise en charge optimale dépend d'un diagnostic précoce et d'un traitement immunosuppresseur rapide (3). L'éducation du patient à la reconnaissance des symptômes potentiels est donc essentielle. Les diagnostics différentiels doivent être éliminés et l'intensité de l'irAEs doit être gradée. L'ImmunoManager Tool (6) de la société belge d'oncologie est un outil en ligne permettant de grader les irAEs et de résumer les modalités de leur prise en charge. Les irAEs de grade 1 et 2 sont traités de manière ambulatoire, excepté dans les irAEs potentiellement graves (cardiaques, pulmonaires, neurologiques) qui requièrent une hospitalisation. En cas de irAEs de grade 3 ou 4, le patient doit être hospitalisé pour une surveillance rapprochée. Le traitement consiste, principalement, en une corticothérapie à posologie dégressive pour les irAEs  $\geq$  grade 2, à la plus petite dose efficace et pour la plus courte

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

**Figure 1. Incidence et délais d'apparition des effets secondaires liés à l'immunothérapie, d'après Martins et coll (8)**



**Figure 2. Effets secondaires liés à l'immunothérapie selon leur pourcentage d'incidence, d'après les données de Haanen et coll (3), et de décès, d'après les données de Wang et coll. (4)**



durée possible afin de limiter les manifestations indésirables liées aux corticoïdes. L'efficacité du traitement doit être réévaluée à 48-72 heures et un traitement immunosuppresseur envisagé en cas de non-amélioration.

Cet article vise à accompagner la mise en pratique des règles de diagnostic et de traitement des irAEs proposées dans les guidelines de l'ESMO (European Society For Medical Oncology) (3) et de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) (7).

## TOXICITÉS CUTANÉES

Les toxicités cutanées sont les irAEs les plus fréquents (71,5 %) et apparaissent de manière précoce (3-6 semaines). L'éruption peut être lichénoïde, eczématiforme, psoriasiforme ou morbiliforme, mais la plus fréquente est le rash maculopapulaire prurigineux. Il peut également y avoir des réactions de type dermatose bulleuse, sarcoïdose granulomateuse, dépigmentation vitiligoïde ou alopecie. Il existe des réactions cutanées sévères comme le syndrome de

Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome de DRESS («Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Syndrome»). Ces réactions sévères peuvent être accompagnées de fièvre, de douleur cutanée, d'une desquamation ou d'un œdème de la face et des membres supérieurs.

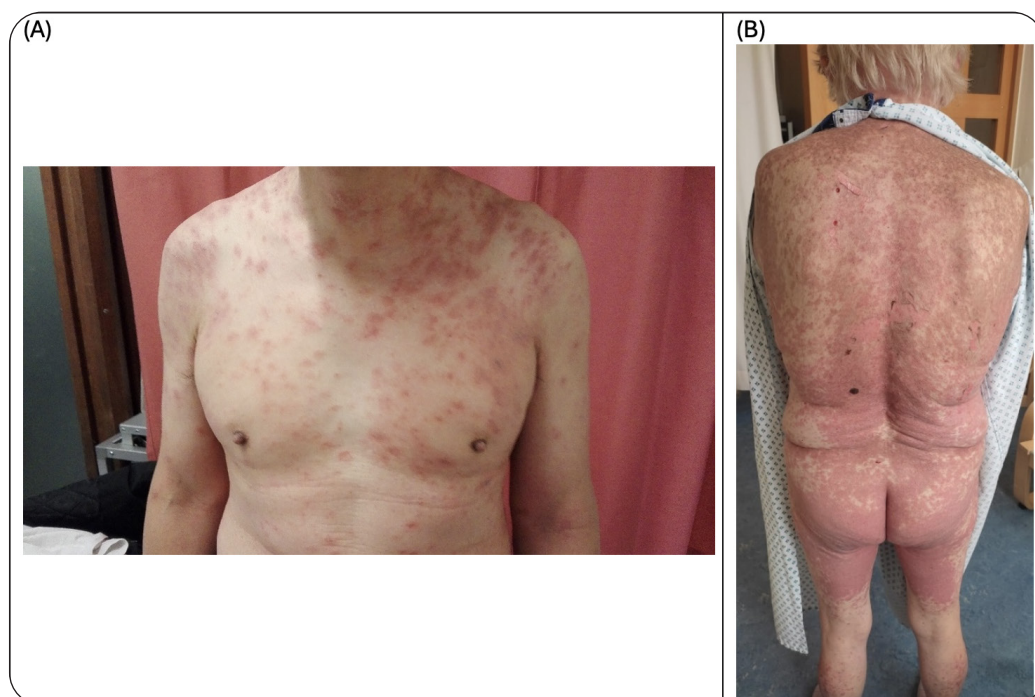
La démarche diagnostique consiste à exclure d'autres diagnostics (infection, maladie auto-immune cutanée préexistante, origine médicamenteuse). Elle comprend un examen clinique de l'entièreté de la peau et des muqueuses, avec gradation selon la surface corporelle atteinte et l'intensité des symptômes. Le signe de Nikolsky, décollement cutané à la suite d'une pression de la peau, doit être recherché car il est un signe de gravité (Figure 3). Les autres critères de gravité à évaluer sont cutanés (exanthème confluent, purpura, lésions bulleuses/érosion de la peau ou des muqueuses), systémiques (fièvre, adénopathies, dyspnée, œdème) et biologiques (hyperéosinophilie majeure, hyperleucocytose atypique, cytolyse hépatique supérieure à trois fois la norme). En cas de doute diagnostique, un avis dermatologique et une biopsie cutanée peuvent être sollicités.

Le traitement consiste principalement en une corticothérapie topique, un antihistaminique oral si un prurit est présent, une application d'émollient et une éviction du soleil et des irritants cutanés. Une corticothérapie orale n'est envisagée qu'en cas de toxicité de grade 3 réfractaire au traitement topique et à l'arrêt de l'immunothérapie. En cas de réactions cutanées sévères, une prise en charge hospitalière urgente est nécessaire pour une corticothérapie intraveineuse.

## TOXICITÉS ENDOCRINIENNES

Les toxicités endocriniennes surviennent majoritairement dans les trois premiers mois et sont relativement fréquentes (10 %). Leur prise en charge est généralement la suivante : l'ICI peut être continué la plupart du temps, une corticothérapie immunosuppressive est rarement nécessaire et l'insuffisance hormonale devient fréquemment chronique. La présentation clinique, le diagnostic (dosage matinal de l'hormone périphérique et de l'hormone hypophysaire correspondante) et le traitement substitutif à mettre en place sont les mêmes que dans les autres étiologies d'insuffisance

Figure 3. Toxicités cutanées liées à l'immunothérapie



(A) Rash maculo-papuleux (B) Syndrome de Lyell avec décollement cutané

endocrinienne. Un suivi endocrinologique doit être organisé afin d'assurer l'éducation du patient, notamment dans l'insuffisance surrénalienne et le diabète.

L'hypothyroïdie primaire est la toxicité endocrinienne la plus fréquente (4-9 %) et peut être précédée par une hyperthyroïdie. Le dosage des anticorps anti-thyroglobuline ne change pas la prise en charge. En l'absence de symptôme, le dosage hormonal doit être répété et une supplémentation n'est prescrite que si l'anomalie biologique persiste. En revanche, si le patient est symptomatique, une supplémentation doit être débutée.

L'hyperthyroïdie est moins fréquente (2-5 %) et majoritairement transitoire, avec une thyrotoxicose symptomatique dans 40 % des cas. Bien que rare, en cas de thyrotoxicose persistante, une maladie de Basedow doit être recherchée par le dosage des anticorps anti-récepteurs à la thyroïdostimuline (TSH) et anti-thyroperoxydase, ainsi que par une scintigraphie. L'instauration d'un traitement bêta-bloquant à visée symptomatique suffit souvent et un suivi biologique toutes les 2-3 semaines est nécessaire afin de dépister la transition vers une hypothyroïdie.

L'hypophysite est surtout liée aux anti-CTLA4 (2-6 %). Les axes principalement atteints sont d'abord l'axe thyroïdien et ensuite surrénalien. En cas d'hypothyroïdie centrale, le taux de TSH peut être ininterprétable, malgré une T4 basse, car la TSH est présente mais non fonctionnelle. La cible thérapeutique est alors une administration de T4 avec une cible plasmatique dans la moitié supérieure de la norme. En présence de symptômes neurologiques (perte visuelle, céphalées, nausées), une imagerie par résonance magnétique (IRM) doit être réalisée afin d'exclure d'autres étiologies (métastase, accident vasculaire cérébral). Au niveau thérapeutique, le traitement substitutif par hydrocortisone doit être débuté en premier avant de débiter les autres suppléments (notamment thyroïdienne) afin de ne pas précipiter une crise d'Addison. Un traitement par testostérone ou œstrogène chez les patientes préménopausées peut être débuté en l'absence de contre-indication (cancer hormonodépendant, antécédent de thrombose veineuse profonde). L'insuffisance surrénalienne est souvent définitive, alors qu'il peut y avoir une récupération de l'axe thyroïdien (24 %) et gonadique (58 %). Notons qu'une insuffisance surrénalienne centrale peut être secondaire à une corticothérapie initiée pour un irAEs. Un traitement par hydrocortisone doit alors être débuté et un contrôle biologique le

matin doit être réalisé à 3 mois, avec un arrêt de l'hydrocortisone 24 heures avant les dosages.

L'insuffisance surrénalienne primaire a une incidence de 1-2 % avec une monothérapie d'ICI et de 5-8% lors d'une combinaison anti-CTLA4 et anti-PD(L)1. Au niveau diagnostique, un dosage matinal de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), du cortisol, des électrolytes et éventuellement de la rénine et de l'aldostérone doit être réalisé. Un scanner abdominal est nécessaire afin d'exclure une étiologie métastatique ou hémorragique. Un traitement substitutif par hydrocortisone et fludrocortisone, à la différence d'une insuffisance surrénalienne centrale, doit être débuté.

La survenue d'un diabète de type 1 est rare, mais est une urgence diagnostique au vu du haut risque d'acidocétose, ce qui est inhabituel dans la population adulte. Le diagnostic doit être évoqué en cas d'hyperglycémie chez un patient sans facteur de risque de diabète de type 2 ou cortico-induit et en cas d'apparition d'une polyurie/polydipsie aiguë accompagnée d'une perte de poids et d'une fatigue. Le bilan doit être rapide (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, électrolytes, anticorps anti-acide glutamique décarboxylase (GAD) et anti-cellules B des îlots de Langerhans, C-peptide, cétones urinaires et gazométrie artérielle) ainsi que l'initiation d'insuline. Il n'y a pas d'intérêt à instaurer un traitement immunosuppresseur.

## TOXICITÉS DIGESTIVES

L'entérocolite est la toxicité la plus fréquente, apparaissant dans les 5 à 10 semaines et pouvant récidiver. Les patients présentent de la diarrhée et des douleurs abdominales, parfois accompagnées de selles glaireuses/sanglantes ou de fièvre. Des complications telles qu'une déshydratation avec troubles ioniques, un mégacolon toxique ou une perforation peuvent survenir, notamment en cas de retard diagnostique. Le bilan comporte des coprocultures afin d'exclure une étiologie infectieuse, comme le cytomégalovirus et la réalisation d'une rectosigmoïdoscopie dans les grades  $\geq 2$  afin d'évaluer la sévérité de l'atteinte et de réaliser des biopsies. La calprotectine fécale peut aider au diagnostic et au suivi de la guérison. Un scanner abdominal n'est pas nécessaire au diagnostic et n'est réalisé qu'en cas de symptôme sévère pour exclure une complication. Un traitement symptomatique (loperamide, hydratation, régime sans fibre) est systématique tandis que la poursuite de l'ICI et

l'instauration d'une corticothérapie dépendent du grade de la colite.

L'hépatotoxicité est fréquente (5-10 %) et apparaît dans les 6 à 12 semaines. Elle peut être asymptomatique, avec une simple élévation des transaminases, phosphatase alcaline et bilirubine, mais elle peut aussi être accompagnée par des symptômes de type nausée/vomissements, ictère, inconfort abdominal, douleur dans l'hypochondre droit, anorexie, fièvre et saignement. Afin d'évaluer la fonction hépatique, il est recommandé de doser l'albumine et le temps de prothrombine. Le bilan consiste en l'exclusion de médicament hépatotoxique, de consommation d'alcool et des hépatites virales. S'il y a une haute suspicion clinique, les hépatites auto-immunes doivent également être exclues. Une imagerie hépatique permet d'exclure une thrombose ou une progression oncologique. L'arrêt de l'ICI et l'initiation d'une corticothérapie dépendent du grade de sévérité. Notons que l'infliximab est contre-indiqué au vu de son hépatotoxicité.

Une cholangite immuno-induite, caractérisée par une élévation des phosphatases alcalines et des gamma-glutamyl transpeptidases plus importante que celle des transaminases, est rare, mais possible. Un traitement par acide urso-désoxycholique et corticoïde est à discuter avec un hépatologue. La pancréatite immuno-induite est rare et reste un diagnostic d'exclusion. Elle est souvent associée à une entérocolite ou une hépatite, et l'efficacité des corticoïdes est incertaine.

## TOXICITÉS PULMONAIRES

La pneumonie liée à l'immunité est rare (1-4 %). Elle peut se manifester par une dyspnée, une toux, une douleur thoracique, une hypoxie ou de la fièvre. Un bilan biologique et un angioscanner doivent être réalisés afin d'exclure une pneumonie infectieuse, une progression oncologique, une embolie pulmonaire ou un épanchement pleural. Les étiologies cardiaques doivent également être exclues. Dès le grade 2, un lavage bronchoalvéolaire doit être envisagé pour exclure les étiologies infectieuses, notamment opportunistes, et tumorales. Notons qu'une lymphocytose alvéolaire est souvent retrouvée. Si le patient est asymptomatique et que le diagnostic est uniquement radiologique, un suivi clinique rapproché et un contrôle scanographique à 3-4 semaines est recommandé, avec éventuellement un report de l'administration de l'ICI. En présence de symptômes res-

piratoires, une corticothérapie à 1 mg/kg de méthylprednisolone doit être débutée. L'ICI doit être mis en pause et une antibiothérapie envisagée si une étiologie infectieuse n'est pas exclue. Notons que la corticothérapie est efficace dans > 80 % des cas dans les deux jours.

## TOXICITÉS RHUMATOLOGIQUES

Les arthralgies et myalgies sont les toxicités rhumatologiques les plus fréquentes, pouvant atteindre jusqu'à 40 % des patients. Après exclusion des autres étiologies (myosite, syndrome paranéoplasique, toxicité médicamenteuse), un traitement symptomatique par paracétamol ou anti-inflammatoire peut être instauré.

L'arthrite inflammatoire peut être de type mono-, oligo- ou polyarthrite. Un bilan biologique rhumatologique doit être réalisé ainsi qu'une radiographie des articulations atteintes. Un traitement antalgique et une corticothérapie (infiltration locale/traitement systémique) peut alors être débuté. En cas de symptômes modérés, de corticodépendance ou résistance, un avis rhumatologique est recommandé afin d'envisager l'instauration d'un traitement antirhumatismal (méthotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine).

Une pseudopolyarthrite rhizomélique peut être retrouvée, avec ou sans artérite à cellules géantes qui est à rechercher absolument. Le bilan biologique est classique (marqueurs inflammatoires, créatinine kinase) et un traitement par corticothérapie est souvent nécessaire.

Certains patients peuvent également présenter un syndrome de Sjögren, bien qu'en cas de sécheresse buccale il faille d'abord exclure un effet secondaire de la morphine, de la radiothérapie ou une infection buccale (mycose). Le bilan biologique habituel doit être réalisé avec éventuellement une biopsie des glandes salivaires. Souvent, le traitement symptomatique suffit et les corticoïdes sont réservés aux symptômes sévères.

Les cas de myosites sont rares, mais potentiellement fatals à la suite de l'atteinte des muscles respiratoires et de l'association fréquente avec une myasthénie grave ou une myocardite. En cas de faiblesse musculaire ou de myalgies, une rhabdomyolyse doit être rapidement exclue, avec éventuellement le dosage des anticorps anti-myosite, et la recherche des irAEs associés. Un électromyogramme (EMG) permet d'objectiver l'atteinte musculaire. Une

IRM et des biopsies musculaires peuvent aider au diagnostic. L'évolution est souvent favorable à l'arrêt de l'ICI, sinon une corticothérapie est nécessaire.

## TOXICITÉS NEUROLOGIQUES

Les toxicités neurologiques sont rares (1-5 %) et peuvent concerner le système nerveux central, périphérique ou autonome. A la différence des autres irAEs, au vu du haut taux de mortalité, le traitement doit être agressif (arrêt ICI, corticothérapie, immunoglobulines intraveineuses, plasmaphérèse) et un neurologue doit être impliqué dans la prise en charge.

La myasthénie est une complication sérieuse qui nécessite une hospitalisation, car une détérioration rapide est possible. La clinique est typique avec une fatigabilité musculaire prédominant au niveau de la face, un ptosis, une diplopie et un trouble de l'élocution. Deux tiers des patients ont des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine. Les anticorps anti-muscles striés peuvent également être recherchés. Le reste du bilan consiste en une IRM cérébrale pour exclure d'autres étiologies et un EMG pour confirmer le diagnostic. Au vu de leur association fréquente, une myosite et une myocardite doivent être recherchées. Un traitement par corticothérapie et pyridostigmine doit être rapidement débuté et l'ICI suspendu. Il faut également veiller à arrêter tout médicament aggravant la myasthénie (bêta-bloquant, magnésium, fluoroquinolone, aminoglycoside et macrolide).

Les neuropathies périphériques immuno-induites sont surtout démyélinisantes et peuvent survenir comme un syndrome de Guillain-Barré (SGB) avec une clinique typique et une possible atteinte du système nerveux autonome. La ponction lombaire montre une hyperprotéinorachie sans hypercytose, même si la cytorachie peut parfois être augmentée, contrairement à un SGB classique. Les anticorps anti-gangliosides sont négatifs. Un EMG confirme le diagnostic et une IRM de la colonne est parfois nécessaire pour exclure les étiologies compressives. Une hospitalisation rapide avec corticothérapie (contrairement à un SGB classique) et arrêt de l'ICI sont essentiels.

Il y a deux atteintes centrales classiques : la méningite aseptique et l'encéphalite. Les symptômes possibles sont des céphalées, des signes méningés, de la fièvre, une confusion, des troubles cognitifs, de la marche, du comportement et de la vigilance. Des crises

d'épilepsie sont possibles. Un bilan par prise de sang, ponction lombaire (cytologie), IRM cérébrale et électroencéphalogramme permet d'établir un diagnostic différentiel et d'exclure d'autres causes (infection, invasion oncologique, insuffisance surrénalienne, syndrome paranéoplasique, encéphalites auto-immunes). Une hospitalisation est indispensable afin de réaliser le bilan et de suivre l'évolution.

## TOXICITÉS CARDIAQUES

Plusieurs toxicités cardiaques sont possibles : myocardite, péricardite, syndrome coronarien aigu (SCA), arythmies/trouble de conduction, insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche non inflammatoire. Elles nécessitent une prise en charge cardiologique classique, l'arrêt de l'ICI au moins temporairement et une corticothérapie pour les formes inflammatoires (myocardite, péricardite).

La myocardite est un irAEs redouté au vu de son évolution parfois fulminante et de sa mortalité élevée. Il faut également penser à rechercher une myosite ou une myasthénie associée. Le diagnostic est posé grâce à un électrocardiogramme (ECG), le dosage des biomarqueurs cardiaques (troponine) et une échographie cardiaque. En cas de suspicion d'un SCA, une coronarographie doit être effectuée. En cas de doute diagnostique, une IRM, une tomographie par émission de positons (PET) ou une biopsie cardiaque peuvent être réalisés, mais le traitement ne doit pas être retardé par la réalisation de ces examens. Le patient doit rapidement être hospitalisé pour une surveillance avec monitoring, une corticothérapie à haute dose (0,5 à 1 g de prednisone par jour durant 3 à 5 jours) et l'instauration d'un traitement cardiologique approprié.

## TOXICITÉS RÉNALES

Une insuffisance rénale aiguë (IRA) survient dans 2 à 7 % des cas. Notons que les patients transplantés sont à haut risque de rejet. Le bilan permet d'exclure les autres causes d'IRA pré- ou post-rénales, via l'anamnèse, la prise de sang, l'analyse urinaire (dont la fraction d'excrétion du sodium) et une imagerie des voies urinaires. L'association avec une thrombopénie est rare, mais doit faire l'objet d'un avis spécialisé immédiat. Une biopsie rénale est à discuter avec les néphrologues, essentiellement en cas de doute sur le diagnostic ou de résistance à la

corticothérapie. La prise en charge est classique avec l'arrêt des médicaments néphrotoxiques et une corticothérapie selon le grade. L'insuffisance rénale peut persister (40 %) et peut nécessiter une dialyse (25 %).

### TOXICITÉS OCULAIRES

Les toxicités oculaires sont rares (< 1 %), souvent associées à d'autres irAEs, et peuvent avoir plusieurs types de présentations : conjonctivite, kératite, épisclérite, uvéite ou myosite orbitale. Un examen ophtalmologique est indispensable. L'atteinte est souvent légère et peut être traitée par des larmes artificielles et des corticoïdes topiques.

### TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

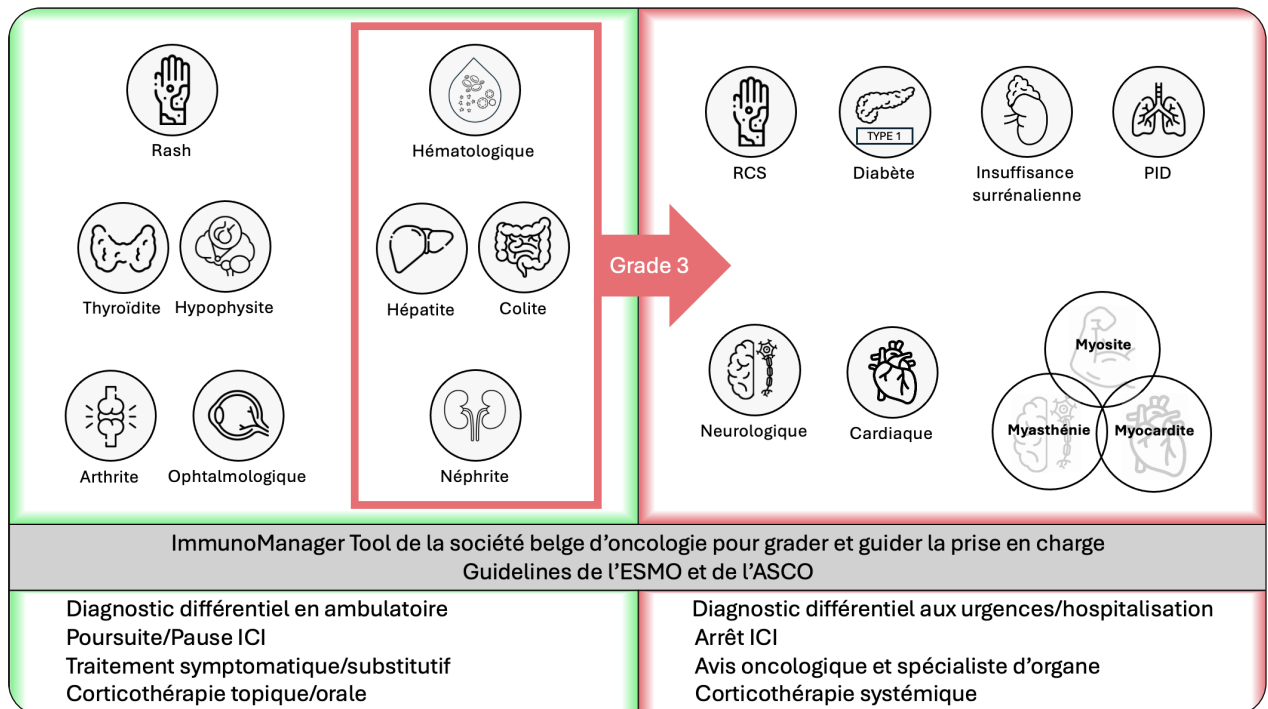
Les toxicités hématologiques sont rares (< 5 %), mais associées à un haut taux de mortalité, car elles sont souvent sévères (grade ≥ 3). Elles peuvent prendre différentes formes : ané-

mie (aplastique ou hémolytique auto-immune), lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique urémique, lymphohistiocytose hémophagocytaire, troubles de la coagulation (hémophilie). Un bilan biologique et un avis hématologique, souvent avec la réalisation d'une ponction de moelle, sont nécessaires pour exclure les diagnostics différentiels et établir un traitement adéquat.

### CONCLUSION

Avec l'augmentation de l'utilisation des ICI, les cliniciens de première ligne sont de plus en plus confrontés à des irAEs. Ceux-ci ont une présentation différente des effets secondaires classiquement rencontrés en oncologie. Cet article permet d'avoir une vue globale sur les différents irAEs possibles et de leur différente prise en charge (Figure 4), en complément de l'ImmunoManager Tool de la société belge d'oncologie et des guidelines des sociétés américaine et européenne d'oncologie.

**Figure 4. Résumé de la prise en charge des effets secondaires liés à l'immunothérapie selon l'organe atteint et la gravité des symptômes**



ASCO : American Society of Clinical Oncology, ESMO : European Society of Clinical Oncology, PID : pneumopathies interstitielles diffuses, RCS : réaction cutanée sévère (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de DRESS («Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Syndrom »)). Images provenant de <https://www.flaticon.com/>.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Naimi A, Mohammed RN, Raji A, et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Commun Signal* 2022 ;**20**:44.
2. Everest L, Shah M, Chan KKW. Comparison of long-term survival benefits in trials of immune checkpoint inhibitor vs non-immune checkpoint inhibitor anticancer agents using ASCO value framework and ESMO magnitude of clinical benefit scale. *JAMA Netw Open* 2019;**2**:e196803.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;**33**:1217-38.
4. Wang DY, Salem JE, Cohen J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;**4**:1721-8.
5. Amoroso V, Gallo F, Alberti A, et al. Immune-related adverse events as potential surrogates of immune checkpoint inhibitors' efficacy: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *ESMO Open* 2023;**8**:100787.
6. Belgian Society of Medical Oncology (BSMO). ImmunoManager Tool [Internet]. [cited 2025 Mar 14]. Available from: <https://bsmo.be/immunomanagertool/>.
7. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, 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.
8. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;**16**:563-80.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr de Froidmont A. Service d'oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.  
Email : [adefroidmont@student.uliege.be](mailto:adefroidmont@student.uliege.be)