

REMERCIEMENTS

ET DEDICACES

Je remercie DIEU

*Le tout PUISSANT, le tout MISERICORDE, le tout MAJESTUEUX
D'avoir guidé mes pas dans ce domaine d'ONCOLOGIE
MEDICALE*

*En Vous je repose ma foi et mon espoir, tout ce long chemin gravé
de savoir,
de lutte, de sacrifice et de joie, je ne saurais le faire sans votre
bénédiction.*

A ma Famille,

*Vous m'avez toujours soutenue et vous continuez à le faire. Je ne
trouverais les mots pour vous exprimer mon affection et mon
estime. Je vous souhaite bonheur, santé et prospérité*

A NOTRE MAÎTRE

*Monsieur MELLAS NAWFEL PROFESSEUR d'Oncologie
Médicale*

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction. Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail, l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE

Professeur OUALLA KARIMA

Professeur AssistantE d' Oncologie Médicale

Vous nous avez confié ce travail et aidé à son élaboration.

Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse et votre lucide compréhension sont pour nous un exemple à suivre.

Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de votre savoir.

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués en symbole de ma reconnaissance.

A NOTRE

Professeur SAMIA ARIFI

Professeur Agrégée de Biologie cellulaire

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.

Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils. Vous étiez toujours disponibles pour nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

A NOTRE

PROFESSEUR Benbrahīm zīneb

Professeur Agrégée d'Oncologie Médicale

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond respect.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre estime, notre reconnaissance et notre admiration.

A NOTRE

PROFESSEUR Ammadour lamíae

Professeur Assistente d'Oncologie Médicale

Vous avez participé à notre formation.

Vos compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines

vous valent

l'admiration et le respect de tous.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre

reconnaissance.

A tous mes amis et à toute l'équipe du service d'Oncologie

Médicale

Mes remerciements s'adressent à tous les membres de l'équipe du service, pour vos encouragements et votre gentillesse. Merci à tous

et à toutes.

SOMMAIRE

RESUME	9
ABSTRACT:	11
I-INTRODUCTION	14
II-OBJECTIF, MATERIELS ET METHODES :	16
III- ANALYSE DES DONNEES ET DISCUSSION :.....	16
1- GENERALITE SUR LES CORTICOSTEROÏDES	16
a- Une activité transcriptionnelle directe	19
b- Une activité transcriptionnelle indirecte	19
c- Une action directe sur la structure de la chromatine	19
2- LES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS IMMUNITAIRES (ICI) :	21
a.Généralités :.....	21
b. Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires :	21
3- ANALYSE DES DONNEES DE LITTERATURE :.....	24
a- Impact de l'utilisation des corticoïdes à l'initiation d'un traitement par inhibiteur des checkpoints immunitaires.....	24
b- Impact de l'utilisation des corticoïdes pour le traitement des irAEs sur l'efficacité de l'immunothérapie :.....	28
IV- CONCLUSION :.....	33
RÉFÉRENCES:	34

Résumé

Mots clés : immunothérapie, checkpoint immunitaire, corticoïdes, efficacité

Key words: immunotherapy, immune checkpoint, corticosteroids, efficiency

Introduction : L'immunothérapie qui consiste à l'utilisation de molécules ciblant le système immunitaire existe depuis de nombreuses années en cancérologie (vaccins, interleukines, anticorps monoclonaux) mais a connu récemment un essor grâce au développement des inhibiteurs de points de contrôle (checkpoint) immunitaire.

Ces anticorps monoclonaux permettent de restaurer l'immunité contre le cancer en ciblant spécifiquement certains points de contrôle immunitaires tel que CTLA-4, PD-1 et PD-L1. En cancérologie, il est fréquent d'utiliser des corticoïdes par voie systémique dans la gestion de symptômes liés à l'histoire naturelle de la maladie (douleur, compression médullaire, œdème cérébral) et aux toxicités liées aux traitements anticancéreux.

Objectif, matériels et méthodes : Notre travail est une revue de littérature, dont l'objectif est d'analyser les données existantes évaluant l'impact de l'utilisation d'une corticothérapie systémique sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle (checkpoint) immunitaire.

Analyse de données et discussion : Il existe aujourd'hui un rationnel préclinique fort pour supposer que les corticoïdes par leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur pourraient avoir un impact sur l'efficacité des inhibiteurs du checkpoint immunitaires.

Cette question est d'autant plus importante dans la mesure où les corticoïdes sont largement utilisés en oncologie pour la gestion des symptômes liés à l'histoire naturelle du cancer mais également dans la gestion des effets secondaires qui peuvent

survenir en cours de traitement par inhibiteurs de checkpoint immunitaires. Les données actuelles de la littérature semblent montrer un effet délétère de la corticothérapie sur les traitements lorsqu'elle est administrée à l'initiation de l'immunothérapie. Il existe malheureusement un biais important d'interprétation des études car les corticoïdes sont le plus souvent prescrits pour contrôler les symptômes du cancer, pouvant refléter une maladie plus agressive et de moins bon pronostic. Par contre, les données sont rassurantes lorsque les corticoïdes sont administrés en cours de traitement pour la gestion des effets secondaires ou pour des indications non liées au cancer. Une meilleure caractérisation des modèles tumoraux et le développement de biomarqueurs permettant d'optimiser la prescription des corticothérapies dans ces 2 situations semble indispensables.

Conclusion : L'impact de la prise concomitante de corticoïdes sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire reste encore mal connu et cette utilisation doit rester prudente. Selon des études déjà publiées, il semble exister un effet délétère de la corticothérapie sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle (checkpoint) immunitaire lorsqu'elle est administrée avant ou à l'initiation de l'immunothérapie tandis que cet effet ne semble pas présent lorsque celle-ci est administrée chez les patientes déjà en cours de traitement.

D'autres études prospectives sont nécessaires pour une meilleure connaissance de leurs interactions pour approfondir ces données et encourager les cliniciens à limiter et rationaliser l'utilisation de la corticothérapie chez les patients atteints d'un cancer.

Impact of the use of systemic corticosteroid therapy on the effectiveness of immune checkpoint inhibitors

ABSTRACT:

Introduction: Immunotherapy, which consists in the use of molecules targeting the immune system, has existed for many years in oncology (vaccines, interleukins, monoclonal antibodies) but has recently experienced a great progression thanks to development of immune checkpoint inhibitors.

These monoclonal antibodies help restore immunity against cancer by targeting specifically some immune checkpoints such as CTLA-4, PD-1 and PD-L1.

In oncology, it is common to use corticosteroids by systemic pathway in the management of symptoms related to the natural history of the disease (pain, spinal cord compression, cerebral edema) and toxicities related to cancer treatments.

Materials and methods: Our work is a literature review, of which the objective is to analyze the existing data assessing the impact of the use of a systemic corticosteroid therapy on the effectiveness of checkpoint inhibitors (immune checkpoint)

Data analysis and discussion: There is now a strong preclinical rationale to suppose that corticosteroids by their anti-inflammatory effect and immunosuppressant may have an impact on the effectiveness of inhibitors of immune checkpoint.

Current data in the literature seem to show a deleterious effect of corticosteroid therapy over treatments when given at the initiation of immunotherapy.

Unfortunately, there is a significant bias in the interpretation of studies because corticosteroids are most often prescribed to control symptoms of cancer, which may reflect more aggressive disease and worse prognosis.

On the other hand, the data are reassuring when corticosteroids are given during treatment for the management of side effects or to indications unrelated to cancer.

Better characterization of models tumors and the development of biomarkers to optimize

prescription of corticosteroid therapy in these 2 situations seems essential.

Conclusion: The impact of concomitant use of corticosteroids on the effectiveness of

immune checkpoint inhibitors are still poorly understood and this use must remain cautious.

According to previously published studies, there seems to be a deleterious effect of corticosteroid therapy on the effectiveness of checkpoint inhibitors (immune checkpoint) when administered before or at the initiation of immunotherapy while this effect does not seem to be present when it is administered to patients already undergoing treatment.

Another prospective studies are needed for a better understanding of their interactions to deepen this data and encourage clinicians to limit and rationalize the use of corticosteroid therapy in cancer patients.

ملخص:

مقدمة: العلاج المناعي ، والذي يتمثل في استخدام الجزيئات التي تستهدف نظام المناعة موجود منذ سنوات عديدة في

علم الأورام (اللقاحات ، الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الأنترلوكين) ولكنها شهدت مؤخرًا تطورًا بفضل

تطوير مناعات نقطة التفتيش المناعية

تساعد هذه الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في استعادة المناعة ضد السرطان عن طريق استهداف على وجه التحديد نقاط

تفتيش مناعية معينة مثل

.PD-L1,CTLA-4, PD-1

في علم الأورام ، من الشائع استخدام الكورتيكوستيرويدات عن طريق حقنه في الدورة الدموية لالتحكم في الأعراض

المتعلقة بالحكاية الطبيعية للمرض (ألم ، انضغاط النخاع الشوكي ، وذمة دماغية)و السموم المتعلقة بعلاجات السرطان

الهدف ;المواد والأساليب : عملنا هذا يهدف إلى تحليل البيانات الموجودة لتقييم تأثير استخدام العلاج

بالكورتيكوستيرويد عن طريق حقنه في الدورة الدموية على فعالية مناعات نقاط التفتيش (نقطة تفتيش) مناعية

تحليل البيانات ومناقشتها : يوجد الآن أدلة لاقتراض أن الكورتيكوستيرويدات من خلال تأثيرها المضاد للالتهابات و

المزيل للمناعة قد يكون لها تأثير على فعالية مناعات نقطة تفتيش مناعية

هذا السؤال مهم للغاية لأن الكورتيكوستيرويدات تستخدم على نطاق واسع في علم الأورام لالتحكم في الأعراض المتعلقة

بالتاريخ السرطان الطبيعي ولكن أيضا في إدارة الآثار الجانبية التي قد تحدث أثناء العلاج بمانعات نقاط التفتيش المناعية

يبدو أن البيانات الحالية في الأدبيات تظهر تأثيرًا ضارًا للعلاج بالكورتيكوستيرويد على العلاجات عندما يعطى في بداية

العلاج المناعي

الخلاصة: تأثير الاستخدام المتزامن للكورتيكوستيرويدات على فعالية مناعات نقطة التفتيش المناعية لا تزال غير

مفهومة بشكل جيد و لهذا يجب أن يظل الاستخدام حذرًا

وفقًا للدراسات المنشورة مسبقًا ، يبدو أن هناك أثر سلبي للعلاج بالكورتيكوستيرويد على فعالية مناعات نقاط التفتيش

(نقطة تفتيش مناعية) عندما تعطى قبل أو عند بدء العلاج المناعي بينما لا يبدو أن هذا التأثير موجود عندما يعطى

للمرضى الذين يخضعون مسبقًا للعلاج

هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات المستقبلية من أجل فهم أفضل

تفاعلاتهم لتعميق هذه البيانات وتشجيع الأطباء على الحد وترشيد استخدام العلاج بالكورتيكوستيرويد في مرضى

السرطان

I-Introduction

Le système immunitaire est un ensemble d'organes, de tissu et de cellules dont la fonction est de protéger l'organisme en identifiant et détruisant des particules étrangères extrinsèques (virus, bactéries) ou intrinsèques (cellules cancéreuses)[1]. Cette réponse immunitaire présente deux composantes. La première innée, rapide, non spécifique d'un antigène, n'entraînant pas de mémoire immunitaire. Elle constitue le premier rempart de l'organisme en cas d'agression, ses acteurs sont les cellules phagocytaires (monocytes, macrophages), cellules dendritiques et les cellules *Natural Killer* (NK) [1]. La seconde est l'immunité secondaire, adaptative, spécifique d'un antigène mettant en jeu les lymphocytes T (immunité cellulaire), les plasmocytes et les lymphocytes B (immunité humorale)[1]

Ce système finement régulé, forme un équilibre précaire qui peut être à l'origine de pathologies en cas de dysfonctionnement de ce dernier telles que des pathologies dysimmunitaires en cas d'hyperactivation ou des cancers en cas de défaut d'immunovigilance[2]

L'immunothérapie ayant pour but de stimuler les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses est utilisée depuis de nombreuses années (vaccins, interleukines, anticorps monoclonaux) mais a connu récemment un essor grâce au développement des anticorps appelés inhibiteurs de points de contrôle (checkpoint) immunitaire (ICI, immune checkpoint inhibitors)[3]. Ces anticorps monoclonaux permettent de restaurer l'immunité contre le cancer en ciblant spécifiquement certains checkpoints immunitaires tel que CTLA-4, PD-1 et PD-L1[2].

Il est fréquent d'avoir recours à l'utilisation des corticoïdes par voie systémique dans la gestion de symptômes liés à l'histoire naturelle du cancer (douleur, compression médullaire, œdème cérébral) ou dans la gestion des toxicités liées aux ICI.

Cette classe thérapeutique est fréquemment utilisée en oncologie médicale et en hématologie dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. En fonction des propriétés émétogènes de la chimiothérapie utilisée, ils sont utilisés seuls ou en association avec d'autres classes thérapeutiques tels que des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et antagonistes des récepteurs de la neurokinine [4]

Elle a également des propriétés antiallergiques et est recommandée dans la prévention et le traitement des réactions de perfusion, à type d'anaphylaxie et de réactions d'hypersensibilité. Dans ce sens elles sont systématiquement associées en prémédications à certaines chimiothérapies tel que le docétaxel, au paclitaxel, à l'étoposide et à l'asparaginase [5]. L'utilisation des corticoïdes dans le traitement préventif des effets secondaires liés à chimiothérapie peut être sûr de longue durée et ainsi exposer les patients aux risques de complications chroniques chroniques.[6] Ce risque est d'autant plus important chez les populations âgées avec des risques importants de troubles psychiatriques[7], d'atteinte oculaire (cataracte et glaucome), ostéo-articulaire (ostéoporose et complications), dysmétaboliques et infectieuses. Dans cette population l'utilisation des indésirables, les corticostéroïdes doivent être administrés à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte possible[8].

L'impact de cette prise concomitante sur l'efficacité des ICI reste encore mal connu. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact des corticoïdes sur l'efficacité des ICI grâce aux données de la littérature.

II-Objectif, matériels et méthodes :

Notre travail est une revue de littérature, dont l'objectif est de rapporter les données existantes en analysant les résultats des études publiées évaluant l'impact de l'utilisation d'une corticothérapie systémique sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle (checkpoint) immunitaire. (ICI)

Nous avons rapporté et analysé les données de dix études publiées, dont 6 études évaluant l'impact de l'utilisation de la corticothérapie à l'initiation d'un traitement par inhibiteur de checkpoint immunitaire et 4 études évaluant cet impact en cours d'un traitement par ICI.

Les données et résultats des études ont été recherchés grâce au moteur de recherche Pubmed, et la bibliographie a été réalisée avec le logiciel Zotero.

III- Analyse des données et discussion :

1.Généralité sur les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes naturels sont des hormones stéroïdiennes synthétisées au niveau des glandes surrénales, ils comprennent les glucocorticoïdes (cortisol, cortisone et l'hydrocortisone) et les minéralocorticoïdes (aldostérone). Chaque corticostéroïde naturel présente une part plus ou moins variable d'activité glucocorticoïdes (anti-inflammatoire) et d'activité minéralocorticoïde (anti-diurétique, anti-natriurétique et kaliurétique). Afin de maximiser les effets glucocorticoïdes et de minimiser les effets minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes ont été synthétisés à partir du cortisol (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, dexaméthasone et bétaméthasone).

L'effet glucocorticoïde varie d'une molécule à l'autre et est exprimé en équivalent prednisone[9]. (Tableau 1)

Tableau 1 : Caractéristiques des différents corticostéroïdes de synthèse.

Molécules	Activité Glucocorticoïde	Équivalent prednisone (mg)	Activité Minéralocorti coïde	t _{1/2} biologique (inhibition axe corticotrope)
Hydrocortisone	1	20	1	8–12 heures
Cortisone	0,8	25	0,8	8–12 heures
Prednisolone*	4	5	0,8	12–36 heures
Méthylprednisolone	5	4	0,5	12–36 heures
Triamcinolone	5	4	0	12–36 heures
Bétaméthasone	25	0,75	0	36–54 heures
Dexaméthasone	25	0,75	0	36–54 heures
Cortivazol	60	0,3	0	> 60 heures

* métabolite actif prednisone, t_{1/2} : demi-vie,

Lors de la prise orale d'une dose unique de prednisone, il en existe une absorption rapide d'environ 80% au niveau du jéjunum. Celle-ci est par la suite biotransformée au niveau hépatique par 11 β -hydroxylation en métabolite actif la prednisolone.

Les corticoïdes sont majoritairement métabolisés au niveau hépatique, les principales enzymes impliquées sont la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, la 20 céto-stéroïde réductase et à une moindre mesure le CYP3A4. Au niveau plasmatique les glucocorticoïdes sont majoritairement liés à l'albumine, au Cortisol Binding Globulin (CBG) et à l'alpha-2-globuline. Seule la fraction libre du corticoïde (10 à 20%) est responsable de son activité pharmacologique[9].

Cette fraction libre entre par diffusion passive dans la cellule pour se fixer à un récepteur en doigt de zinc appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes [10]. Il est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique comprenant la "heat-shock protein 90" (HSP 90) et l'immunophiline[10]. Une fois formé en intracellulaire, le complexe ligand-récepteur migre dans le noyau par translocation nucléaire et peut réguler l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire par 3 mécanismes (Figure 1)[10].

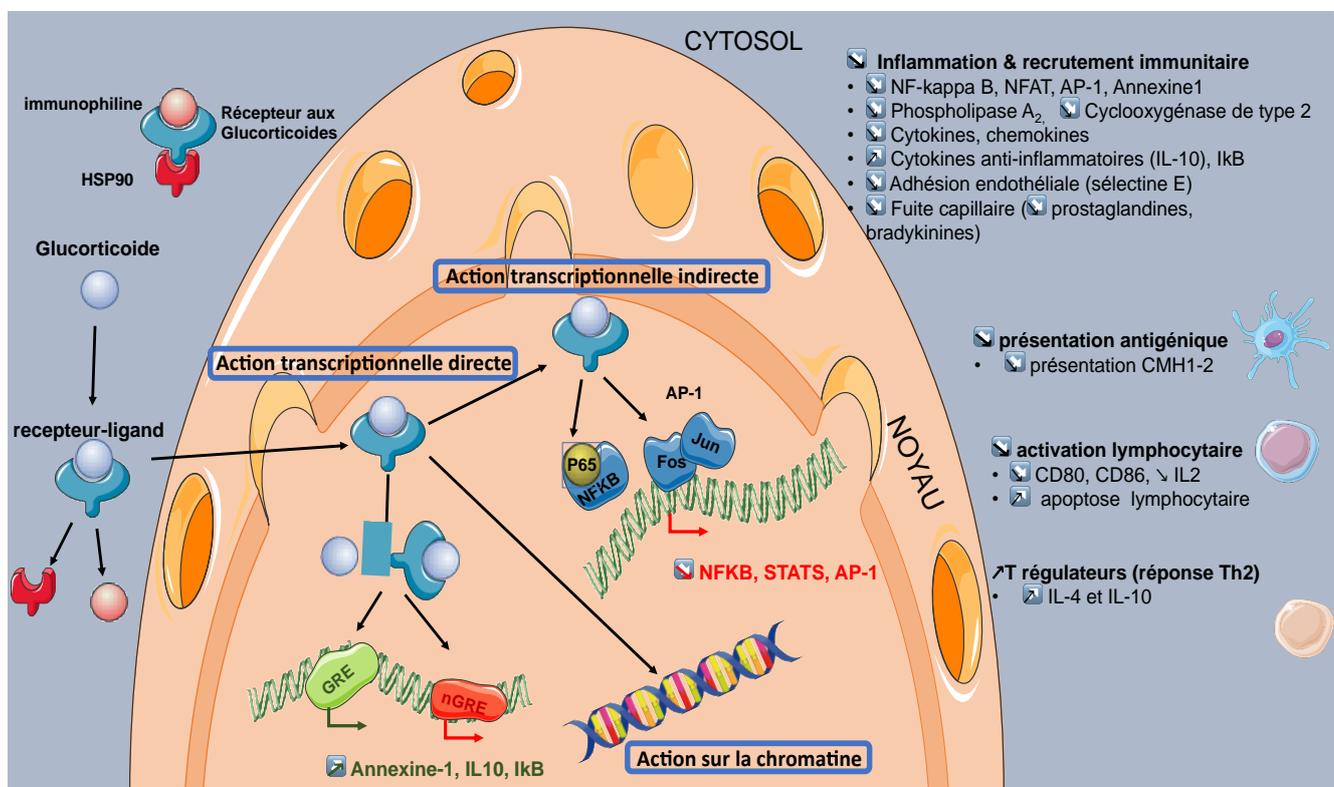


Figure 1 : Mécanisme d'action des corticoïdes

a- Une activité transcriptionnelle directe par liaison d'homodimères du récepteur aux glucocorticoïdes à une séquence nucléotidique d'ADN appelée Glucocorticoid Response Element (GRE). L'activation de cette voie engendre une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme l'annexine-1, l'interleukine 10 ou la protéine I κ B. Il existe également une régulation négative de la transcription de certains gènes en se fixant au GRE [10].

b- Une activité transcriptionnelle indirecte par interaction de type protéine-protéine entre le récepteur des glucocorticoïdes et des facteurs de transcription pro-inflammatoires NF- κ B (Nuclear Factor Kappa B), IL6 (interleukine 6), AP-1 (protéine activatrice 1) et STATS (signal et activateur de la transcription) conduisant à leur inhibition. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit avec les sous-unités p65 d'NF- κ B et Jun d'AP-1 qui empêche ainsi leur action de facteur de transcription [10].

c- Une action directe sur la structure de la chromatine des chromosomes réduisant l'accès des facteurs de transcription et de l'ARN polymérase 2 à leurs sites de fixation et inhibant l'expression des gènes concernés [10].

Par ces différents mécanismes, les corticoïdes entraînent une inhibition du système immunitaire à plusieurs niveaux. Ils inhibent la transduction des signaux de voies NF- κ B et d'AP-1 [11], diminuent la capacité de recrutement des leucocytes sur le site de l'inflammation par diminution de la sécrétion des cytokines et chemokines pro-inflammatoires et des molécules d'adhésion endothéliale comme les sélectines E [12][13]. Ils limitent la sécrétion des prostaglandines et des bradykinines, diminuant ainsi les phénomènes de vasodilatation et de fuite capillaire liés à l'inflammation [12]. Ces propriétés antiœdémateuses sont à l'origine de leur utilisation dans les compressions médullaires et les œdèmes cérébraux.

Les glucocorticoïdes ont également un impact sur l'immunité adaptative principalement sur le lymphocyte T au niveau de la synapse immunologique.

Ils diminuent la présentation des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II par les cellules présentatrices d'antigène [14] ainsi que l'expression de molécules de costimulation CD80, CD86 ou encore des cytokines comme l'IL-2 [12]. Ils inhibent la cascade d'activation intracellulaire du signal TCR (Toll like recepteur) perturbée par l'inhibition des voies NF-kappa B et NFAT (Nuclear factor of activated T cells). L'ensemble de ces interactions aboutit à une diminution de la capacité d'activation, de prolifération et ont un effet pro-apoptotique sur les lymphocytes T[15]. Ils ont un effet polarisant sur les lymphocytes T en modifiant la balance d'expression de certains gènes via l'augmentation de FOXP3 (forkhead box P3) est le marqueur des lymphocytes T régulateurs, qui est essentiel pour l'acquisition de propriétés régulatrices par les lymphocytes TCD4+CD25+.[16]

Ils entraînent également une diminution de T-bet qui un facteur de transcription spécifique à la cellule Th1 qui contrôle l'expression de la cytokine Th1 caractéristique, interféron-gamma.[17]

Ils ont d'une part un effet délétère sur les réponses Th1 et Th17 impliquées dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire et d'autre part, un effet stimulateur sur la réponse Th2 et sur les lymphocytes T régulateurs via la production de cytokines immunosuppressives IL-4 et IL-10 [18].

L'utilisation des corticoïdes par voie systémique est fréquente dans la gestion des symptômes liés à l'histoire naturelle du cancer (douleur, compression médullaire, œdème cérébral) ou dans la gestion des toxicités liées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire appelées en anglais Immune-Related Adverse Events (irAEs).

2. Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) :

a- Généralités :

Les ICI sont des anticorps monoclonaux qui interagissent avec la régulation des freins et contrepoids entre les cellules immunitaires et les cellules tumorales. Ils exploitent la capacité du système immunitaire à se protéger des cancers par les cellules T ciblant les antigènes tumoraux. [19][20][21].

Notre système immunitaire a été mis en place pour faire la différence entre soi et le non-soi[22]. La régulation délicate de l'activation immunitaire envers le non-soi pathogène est soutenue par un ensemble de récepteurs activateurs et inhibiteurs. Les points de contrôle immunitaires sont des récepteurs inhibiteurs qui régulent le dépassement des réactions immunitaires après l'activation immunitaire et limitent la destruction à médiation immunitaire de nos propres tissus. Les ICI actuels ciblent des points de contrôle immunitaires sur les cellules T, ce qui conduit à la réactivation d'une réponse des cellules T spécifiques de la tumeur.[23]

b- Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires :

CTLA-4 est exprimé sur les cellules T activées et constitutivement sur les cellules T régulatrices (Tregs). L'activation des cellules T conduit à une induction de CTLA-4 sur les cellules T activées. La liaison de CTLA-4 à CD80 / 86 sur les cellules présentatrices d'antigène (APC) transmet un signal co-inhibiteur aux lymphocytes T, conduisant à une régulation négative de la réponse immunitaire. CTLA-4 a une affinité de liaison plus élevée pour CD80 / 86 que pour CD28. Les anticorps contre CTLA-4 (inhibiteurs de CTLA-4) neutralisent donc l'inhibition de la réponse immunitaire. En outre, les anticorps bloquants CTLA-4 peuvent réduire le nombre de Treg, souvent situés dans le microenvironnement tumoral.[24]

Un autre signal co-inhibiteur résulte de la liaison de PD-1 sur les cellules T périphériques à PD-L1 ou PD-L2 sur APC. L'expression de PD-1 est induite par l'activation des cellules T périphériques et des cellules B. Sa fonction semble être le maintien de la tolérance périphérique [25]. Suite à une réponse immunitaire, presque toutes les cellules immunocompétentes induisent l'expression de PD-L1, et également de nombreuses cellules cancéreuses expriment PD-L1 à leur surface. Les cellules T activées reconnaissent avec leur récepteur de cellule T (TCR) l'antigène tumoral présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et agissent sur les cellules tumorales en les détruisant. Ce processus peut être régulé à la baisse par la liaison de PD-L1 sur les cellules tumorales à PD-1 sur les cellules immunitaires (évasion immunitaire). Avec l'administration d'anticorps contre PD-1 ou PD-L1 (inhibiteurs de PD-1 / PD-L1), la régulation négative de la réponse immunitaire est déverrouillée [26].

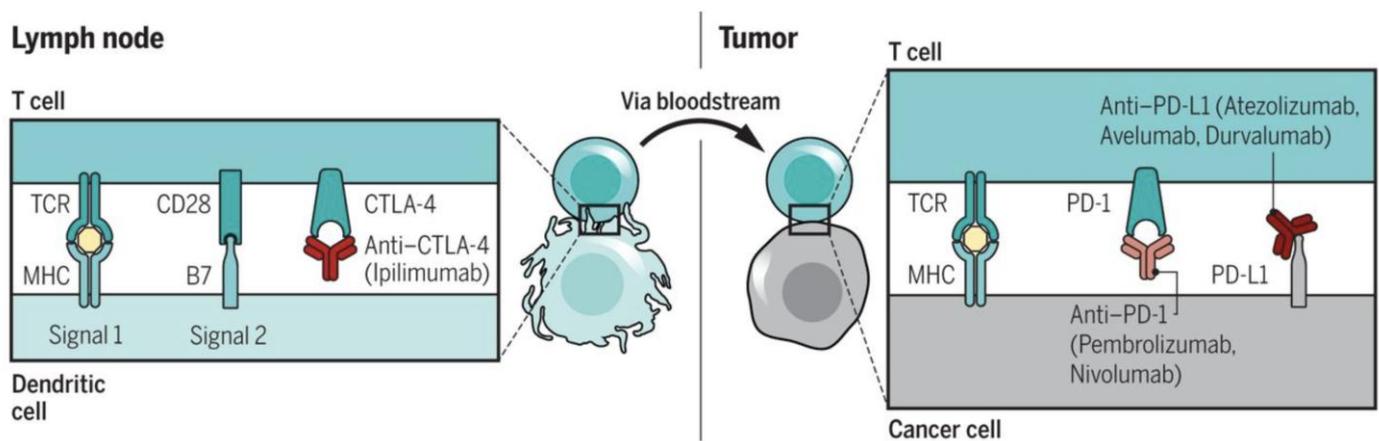


Figure 2 : Blocage de CTLA-4 et de PD-1 et PD-L1 pour induire des réponses antitumorales.

Sur la figure 2 : (À gauche) CTLA-4 est un régulateur négatif de la costimulation qui est nécessaire pour l'activation initiale d'une cellule T antitumorale dans un ganglion lymphatique lors de la reconnaissance de son antigène tumoral spécifique, qui est présenté par une cellule présentatrice d'antigène. L'activation de CTLA-4 peut être bloquée avec des anticorps anti CTLA-4. (À droite) Une fois que les cellules T sont activées, elles circulent dans tout le corps pour trouver leur antigène apparenté présenté par les cellules cancéreuses. Lors de la reconnaissance, le déclenchement du TCR conduit à l'expression du récepteur régulateur négatif PD-1, et la production d'IFN- γ entraîne l'expression réactive de PD-L1, désactivant les réponses des lymphocytes T antitumoraux. Cette interaction négative peut être bloquée par des anticorps anti - PD-1 ou anti - PD-L1.[20]

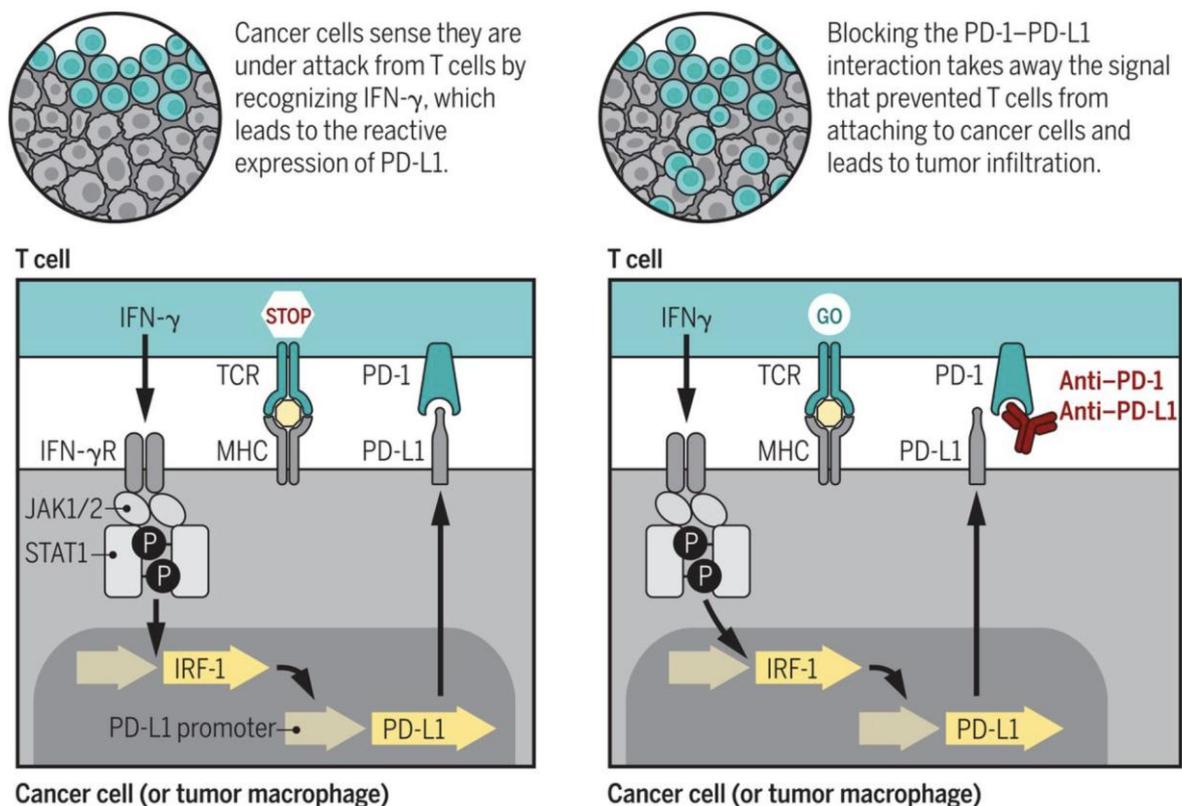


Figure 3 : Mécanisme d'action de la thérapie de blocage PD-1.

Sur la figure 3 : (À gauche) La reconnaissance par TCR de l'antigène apparenté présenté par les molécules du CMH à la surface des cellules cancéreuses entraîne l'activation des cellules T. Les cellules T produisent alors de l'IFN- γ et d'autres cytokines. Les cellules cancéreuses et d'autres cellules du microenvironnement tumoral ont des récepteurs IFN- γ (IFN- γ R) qui signalent via JAK1 / 2, qui phosphorylent (P) et activent des transducteurs de signaux et des activateurs de protéines de transcription (STAT) qui se dimérisent et activent une série des gènes de réponse à l'interféron, y compris le facteur de régulation de l'interféron 1 (IRF-1), qui se lie au promoteur de PD-L1, conduisant à son expression de surface. L'expression réactive de PD-L1 désactive les cellules T qui tentent d'attaquer la tumeur, et ces cellules T restent en marge du cancer. (A Droite) Le blocage de l'interaction PD-1 - PD-L1 avec des anticorps thérapeutiques entraîne une prolifération des lymphocytes T et une infiltration dans la tumeur, induisant une réponse cytotoxique des lymphocytes T qui conduit à une réponse tumorale objective.[20]

3- Analyse des données de littérature :

a- Impact de l'utilisation des corticoïdes à l'initiation d'un traitement par inhibiteur des checkpoints immunitaires.

A ce jour, peu d'études ont évalué l'impact d'une corticothérapie à l'instauration d'un traitement par ICI. Elles portaient principalement sur des patients pris en charge pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ou un mélanome.

Ricciuti et al ont décrit rétrospectivement la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) de 650 patients atteints d'un CBNPC traités par un anticorps anti-PD1 seul. Parmi ces patients, 14.3% étaient traités par ≥ 10 mg d'équivalent prednisone au moment de l'initiation de l'immunothérapie pour des indications liées ou non au cancer (maladie auto-immune, bronchopneumopathie chronique

obstructive, prophylaxie d'une réaction allergique, douleur non tumorale). Dans cette étude la prise de corticoïdes était significativement associée à une baisse de la SSP (2 vs 3,4 mois ; $p=0,01$) et de la SG (4,9 vs 11,2 mois ; $p<0,001$). Cette association était uniquement présente dans l'analyse en sous-groupe des patients prenant des corticoïdes à visée symptomatique palliative mais n'était pas retrouvée dans les autres indications non liées au cancer ou chez les patients traités par ≤ 10 mg d'équivalent prednisone[27].

Arbour et al ont rapporté une série rétrospective de 640 patients atteints d'un CBNPC traités par un anticorps anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) ou un anticorps anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) au Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) aux Etats-Unis (455 patients) ou à Gustave Roussy en France (185 patients) entre 2011 et 2017[28]. Parmi ces patients, 14% avaient une dose journalière d'équivalent prednisone ≥ 10 mg lors de l'initiation de l'immunothérapie pour le traitement symptomatique d'une dyspnée (33%), d'asthénie (21%) ou de métastases cérébrales (19%).

Dans cette série l'utilisation d'une corticothérapie était significativement associée à une diminution du taux de réponse dans la cohorte MSKCC (6% vs 19%, $p=0,02$) et d'une tendance dans celle de Gustave Roussy (8% vs 18% $p=0,2$). Elle était également associée à une diminution de la survie sans progression avec un HR à 1,7 ($p=0,001$) au MSKCC et un HR à 1,5 ; ($p<0,001$) à Gustave Roussy, et de la survie globale à 5,4 mois vs 12,1 mois au MSKCC avec un HR à 2,1 ; ($p<0,001$) et à 3,3 mois vs 9,4 mois à l'IGR avec un HR 2,0 ; ($p<0,001$).

Cette association a également été retrouvée lors de l'analyse multivariée incluant le statut tabagique, le performans status et la présence de métastases cérébrales.

Cette étude rétrospective comprend deux limites importantes qui sont une présence plus importante de patients ayant de métastases cérébrales et de $PS \geq 2$ chez les patients sous corticoïde qui sont 2 comorbidités importantes pouvant expliquer l'inefficacité de l'immunothérapie même si l'association entre corticothérapie et facteur de mauvais pronostic a été retrouvées dans l'analyse multivariée[28]. Par ailleurs, la survie n'a pas été analysée en fonction de l'indication des corticoïdes (symptômes de la maladie ou indication non liée au cancer).

Scott et al ont publié une série monocentrique de 210 patients traités par au moins deux injections de nivolumab à la dose de 3mg/kg pour un CBNPC d'avril 2015 à Avril 2016. Soixante-six patients (31%) avaient reçu une corticothérapie ≥ 10 mg d'équivalent prednisone soit à l'initiation soit en cours d'immunothérapie pour le traitement symptomatique de métastases cérébrales (27%), d'une altération de l'état général (18%) ou pour la gestion de toxicités liés à l'immunothérapie (irAEs) (17%).

La dose initiale médiane de corticothérapie prescrite était de 35 mg (10–180 mg) d'équivalent prednisone et la durée de la corticothérapie n'était pas disponible.

Les caractéristiques de la population n'étaient pas différentes entre la cohorte exposée et non exposée aux corticoïdes en dehors d'une présence plus importante de métastases cérébrales chez les patients sous corticothérapie (35% vs 22%) [29].

L'utilisation de corticoïdes dans ce délai était associée à un risque majoré de décès en analyse multivariée (HR= 2.30, 95% confidence interval: CI 1.27–4.16, $p = 0,006$). La survie globale des 25 patients ayant reçu une corticothérapie dans les 30 premiers jours suivant le début de l'immunothérapie était inférieure à celle des patients non exposés (4,3 versus 11 mois ; $p = 0,017$). Cette association n'était pas retrouvée chez les 31 patients ayant reçu une corticothérapie pour le traitement d'un irAEs : SG 16,1 versus 10, 5 mois, $p=0.5$. Dans le CBNC, l'âge n'a pas été retrouvé comme marqueur prédictif de l'impact des corticoïdes sur l'efficacité de l'immunothérapie.

Dans le mélanome, deux études ont étudié l'effet des corticoïdes à l'introduction d'un traitement par ipilimumab. Dans l'étude de Chasset et al. 27% (12 sur 45) des patients ayant reçu l'ipilimumab recevaient aussi des corticoïdes à l'initiation du traitement, essentiellement pour métastases cérébrales. Les patients ayant des corticoïdes à l'initiation de l'ipilimumab avait une survie globale diminuée (4 mois contre 11 mois) et ce même en analyse multivariée (HR=5,82 confidence interval: CI 2,45–13,8, $p < 0,0001$)[30].

Margolin et al ont comparé deux cohortes de patients atteints de mélanome avec métastases cérébrales, l'une asymptomatique et sans corticothérapie, l'autre symptomatique avec corticothérapie à l'introduction d'un traitement par ipilimumab.[31] Dans la population sans corticoïde il y'avait un meilleur taux de contrôle de la maladie (24% versus 10%), une meilleur SG (7 versus 3,7 mois) et SSP. Cependant aucun test de comparaison n'a été réalisé entre ces deux cohortes et la prise de corticoïdes n'a pas été étudiée indépendamment du pronostic lié à une atteinte neurologique plus symptomatique dans cette cohorte. Ces études semblent donc montrer un effet délétère de l'utilisation de corticoïdes à l'initiation des ICI notamment en raison du pronostic sombre des patients nécessitant leur instauration.

Dans le mélanome, l'âge n'a pas été retrouvé comme marqueur prédictif de l'impact des corticoïdes sur l'efficacité de l'immunothérapie.

Dans le but d'optimiser l'efficacité des inhibiteurs du checkpoint immunitaire des combinaisons ont été développés avec d'autres ICI, des thérapies ciblées ou des chimiothérapies.

Parmi les combinaisons en cours de développement les molécules privilégiés ont été celles ne requérant pas de prémédication par corticothérapie comme le nab-paclitaxel, le carboplatine, le permetrexed ou l'etoposide.

Parallèlement l'étude IMpassion 131 est en cours, elle étudie l'association atezolizumab avec paclitaxel associé à une prémédication par dexaméthasone 8–10 mg ou équivalent pour les 2 premières infusions[32]. Cette dernière devrait nous donner des informations sur l'impact de l'utilisation des corticoïdes sur cette association chimiothérapie–immunothérapie.

b- Impact de l'utilisation des corticoïdes pour le traitement des irAEs sur l'efficacité de l'immunothérapie :

L'utilisation des corticoïdes par voie systémique peut être nécessaire dans la gestion des effets secondaires immunologiques de grade ≥ 2 survenant chez les patients traités par ICI[33].

L'impact pronostic des événements indésirables d'origine immunologique (irAEs) sur l'efficacité des ICI reste très débattue ce jour.

Dans une cohorte de 410 patients, Maillet et al ont démontré que l'incidence des événements indésirables d'origine immunologique (irAEs) pourrait avoir un impact positif sur la survie sans progression et la survie globale chez des patients traités majoritairement par anti-PD-L1 ou anti-CTLA4 [34]. Cette relation a été également décrite par Haratani chez des patients atteints d'une CBNPC traités par Nivolumab [35] et par Morgane Freeman-Keller et chez les patients atteints d'un mélanome présentant une toxicité cutanée sous Nivolumab. [36]

Concernant l'utilisation de la corticothérapie dans la gestion des irAEs, les différentes recommandations actuelles préconisent une utilisation sur une courte durée avec un arrêt progressif sur une période d'au moins 1 mois pour éviter une récurrence ou une aggravation de l'effet indésirable[37].

Horvat et al. ont étudié l'impact des corticoïdes dans une cohorte rétrospective de 298 patients traités entre Avril 2011 et Juillet 2013 par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg pour un mélanome métastatique[38].

Parmi ceux-ci, quatre-vingt-onze patients (31%) ont eu un irAEs de grade ≥ 2 et 19% ont eu un irAEs nécessitant un arrêt du traitement par ICI. Le recours à une corticothérapie a été nécessaire pour 35% des patients. Les colites, l'hépatite et les réactions cutanées auto-immunes étaient les principales causes de recours à la corticothérapie et pour 10% à un traitement par anti-TNF α . Il n'existait pas de différence significative en termes de SG ou de temps jusqu'à échec du traitement chez les patients ayant reçu une corticothérapie ou non. De plus il n'y avait pas de différence d'efficacité (SG ou de temps jusqu'à échec du traitement) chez les patients ayant eu une toxicité liée au traitement ou non[39].

Dans la série de Scott et al décrite dans le chapitre précédant et portant sur 210 patients traités par au moins deux injections de nivolumab, l'utilisation de corticoïdes était associée à un risque majoré de décès en analyse multivariée. Cependant cette association n'était pas retrouvée chez les 31 patients ayant reçu une corticothérapie pour le traitement d'un irAEs [29].

Dans une cohorte rétrospective compilant les essais Check Mate 067 et 069, Weber et al ont étudié l'impact de l'exposition aux corticoïdes chez 357 patients ayant développé une toxicité auto-immune digestive sous ipilimumab administré en monothérapie (357 patients) ou en combinaison avec du nivolumab (407 patients) [39]. Une proportion de 24,32% des patients de la cohorte nivolumab plus ipilimumab et 18,2% des patients de la cohorte ipilimumab seul avaient reçu une corticothérapie en traitement d'un irAEs. Cette étude ne retrouvait pas de différence significative de taux de réponse ou de SG entre les patients ayant reçu ou non une corticothérapie forte dose (>40 mg d'équivalent prednisone) pour traiter ces irAEs. Il existe également d'autres études qui ne montre pas d'effet délétère sur l'efficacité de la corticothérapie lorsque celle-ci est utilisée pour la gestion des irAEs[40], [34]. Dans l'ensemble de ces études, l'âge n'a pas été retrouvé comme marqueur prédictif de

l'impact des corticoïdes sur l'efficacité de l'immunothérapie. L'ensemble de ces études est donc en faveur d'une absence d'effet délétère de l'utilisation de corticoïdes chez les patients en cours de traitement par ICI cependant ces données sont rétrospectives avec pour la plupart une absence d'information sur la durée d'exposition et la dose reçue de corticoïdes. De plus, l'impact de la corticothérapie sur la réponse tumorale ne représentait pas l'objectif principal de ces études, à l'exception de l'étude d'Horvat et al. (Tableau 2)

Tableau 2 : Impact de l'utilisation de la corticothérapie systémique sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Étude	Primitif	ICI (n)	Indication [©]	Taux de réponse	Survie sans progression	Survie globale
Corticoides présents à l'initiation de l'ICI						
Ricciuti	CBNPC	Anti-PD1 (n=650)	Symptômes liés ou non au cancer	ND	© : 2 mois ≠ : 3,4 mois*	© : 4,9 mois ≠ : 11,2 mois*
Arbour <i>MSKCC</i>	CBNPC	Anti-PD1, Anti-PDL1 (n=455)	AEG, MC, SR	© : 6% ≠ : 19%	© : 1,9 ≠ : 1,6 mois	© : 5,4 mois ≠ : 12,1 mois*
Arbour <i>IGR</i>	CBNPC	Anti-PD1, Anti-PDL1 (n=185)	AEG, MC, SR	© : 8% ≠ : 18%	© : 1,7 ≠ : 1,8 mois*	© : 3,3 ≠ : 9,4 mois*
Scott	CBNPC	Nivolumab (n=210)	AEG, MC, SR	ND	ND	© : 4,3 ≠ : 11 mois*
Chasset et	mélanome	Ipilimumab (n=45)	AEG, MC	© : 0% ≠ : 9%	ND	© : 4 mois ≠ : 11 mois*
Margolin	mélanome MC+	Ipilimumab (n=72)	MC	© : 24% ≠ : 10%	© : 1,4 mois ≠ : 1,2 mois	© : 7 mois ≠ : 3,7 mois *
Corticoides instaurés en cours de traitement par ICI						
Horvat	mélanome	Ipilimumab (n=298)	IrAEs digestifs	ND	NS	NS
Weber	mélanome	Ipilimumab (n=357) Ipi+nivo (n=407)	IrAEs digestifs	ND	ND	Ipi:23 mois vs 20,2 mois
Downey	mélanome	Ipilimumab +Vaccin (n=139)	IrAEs	ND	ND	NS
Johnson	mélanome	Ipilimumab (n=33)	AEG, MC SR	ND	ND	NS

Abréviations : © : corticothérapie concomitante, ≠ : corticothérapie concomitante, AEG : Altération de l'Etat Général, ipi+nivo : ipilimumab + nivolumab, irAEs : Immune-Related Adverse Events, MC : Métastases Cérébrales, SR : Symptômes Respiratoires, ND : Non Disponible, NS : Non Significatif, * : Statistiquement significatif, ICI : inhibiteurs de points de contrôle (checkpoint) immunitaire,

IV- Conclusion :

Il existe aujourd'hui un rationnel préclinique fort pour supposer que les corticoïdes par leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur pourraient avoir un impact sur l'efficacité des inhibiteurs du checkpoint inhibiteur.

Cette question est d'autant plus importante dans la mesure où les corticoïdes sont largement utilisés en oncologie pour la gestion des symptômes liés à l'histoire naturelle du cancer mais également dans la gestion des irAEs qui peuvent survenir en cours de traitement. Les données actuelles de la littérature semblent montrer un effet délétère de la corticothérapie sur les traitements lorsqu'elle est administrée à l'initiation de l'immunothérapie. Il existe malheureusement un biais important d'interprétation des études car les corticoïdes sont le plus souvent prescrits pour contrôler les symptômes du cancer, pouvant refléter une maladie plus agressive et de moins bon pronostic. Par contre, les données sont rassurantes lorsque les corticoïdes sont administrés en cours de traitement pour la gestion de irAEs ou pour des indications non liées au cancer.

Une meilleure caractérisation des modèles tumoraux et le développement de biomarqueurs permettant d'optimiser la prescription des corticothérapies dans ces 2 situations semble indispensables. D'autres études prospectives sont nécessaires pour une meilleure connaissance de leurs interactions pour approfondir ces données et encourager les cliniciens à limiter et rationaliser l'utilisation de la corticothérapie chez les patients atteints d'un cancer.

Références:

- [1] Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480:480–9. <https://doi.org/10.1038/nature10673>.
- [2] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252–64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>.
- [3] Makkouk A, Weiner GJ. Cancer Immunotherapy and Breaking Immune Tolerance: New Approaches to an Old Challenge. *Cancer Res* 2015;75:5–10. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2538>.
- [4] Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2017;15:883–93. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0117>.
- [5] Aldea M, Orillard E, Mansi L, Marabelle A, Scotte F, Lambotte O, et al. How to manage patients with corticosteroids in oncology in the era of immunotherapy? *Eur J Cancer* 2020;141:239–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.032>.
- [6] Twycross R. The risks and benefits of corticosteroids in advanced cancer. *Drug Saf* 1994;11:163–78. <https://doi.org/10.2165/00002018-199411030-00003>.
- [7] Cerullo MA. Expect psychiatric side effects from corticosteroid use in the elderly. *Geriatrics* 2008;63:15–8.
- [8] Kaiser FE, Doe RP. Steroid use in the elderly. Guidelines for avoiding adverse effects. *Postgrad Med* 1984;76:65–8, 72–4. <https://doi.org/10.1080/00325481.1984.11698664>.
- [9] collège national de pharmacologie médicale. <https://PharmacomedicaleOrg/> n.d. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>.

- [10] Oakley RH, Cidlowski JA. The Biology of the Glucocorticoid Receptor: New Signaling Mechanisms in Health and Disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1033–44. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007>.
- [11] Miyata M, Lee J–Y, Susuki–Miyata S, Wang WY, Xu H, Kai H, et al. Glucocorticoids suppress inflammation via the upregulation of negative regulator IRAK–M. *Nat Commun* 2015;6:6062. <https://doi.org/10.1038/ncomms7062>.
- [12] Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 2017;17:233–47. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>.
- [13] Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial–leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:9991–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.21.9991>.
- [14] Cao Y, Bender IK, Konstantinidis AK, Shin SC, Jewell CM, Cidlowski JA, et al. Glucocorticoid receptor translational isoforms underlie maturational stage–specific glucocorticoid sensitivities of dendritic cells in mice and humans. *Blood* 2013;121:1553–62. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-432336>.
- [15] Lin K–T, Wang L–H. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids* 2016;111:84–8. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.02.019>.
- [16] Kim CH. FOXP3 and its role in the immune system. *Adv Exp Med Biol* 2009;665:17–29. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1599-3_2.
- [17] Lazarevic V, Glimcher LH, Lord GM. T–bet: a bridge between innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:777–89. <https://doi.org/10.1038/nri3536>.
- [18] Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1024:138–46. <https://doi.org/10.1196/annals.1321.010>.

- [19] Chamoto K, Al-Habsi M, Honjo T. Role of PD-1 in Immunity and Diseases. In: Yoshimura A, editor. *Emerg. Concepts Target. Immune Checkp. Cancer Autoimmun.*, Cham: Springer International Publishing; 2017, p. 75-97. https://doi.org/10.1007/82_2017_67.
- [20] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359:1350-5. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>.
- [21] Sharma P, Allison JP. Immune Checkpoint Targeting in Cancer Therapy: Toward Combination Strategies with Curative Potential. *Cell* 2015;161:205-14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.030>.
- [22] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348:69-74. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4971>.
- [23] van der Leun AM, Thommen DS, Schumacher TN. CD8+ T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis. *Nat Rev Cancer* 2020;20:218-32. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0235-4>.
- [24] König D, Läubli H. Mechanisms of Immune-Related Complications in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Pharmacology* 2020;106:67-80. <https://doi.org/10.1159/000509081>.
- [25] Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007;19:813-24. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>.
- [26] Thommen DS, Schumacher TN. T Cell Dysfunction in Cancer. *Cancer Cell* 2018;33:547-62. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.012>.
- [27] Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol* 2019;37:1927-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00189>.

- [28] Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death–1 and Programmed Death–Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small–Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2872–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0006>.
- [29] Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2018;13:1771–5. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.06.004>.
- [30] Chasset F, Pages C, Biard L, Roux J, Sidina I, Madelaine I, et al. Single–center study under a French Temporary Authorization for Use (TAU) protocol for ipilimumab in metastatic melanoma: negative impact of baseline corticosteroids. *Eur J Dermatol EJD* 2015;25:36–44. <https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2471>.
- [31] Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open–label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459–65. [https://doi.org/10.1016/S1470–2045\(12\)70090–6](https://doi.org/10.1016/S1470–2045(12)70090–6).
- [32] Miles D, Andre F, Gligorov J, Verma S, Xu B, Cameron D, et al. IMpassion131: Phase III study comparing 1L atezolizumab with paclitaxel vs placebo with paclitaxel in treatment–naive patients with inoperable locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2017;28:v105. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx365.080>.
- [33] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27:559–74. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv623>.

- [34] Johnson DB, Friedman DL, Berry E, Decker I, Ye F, Zhao S, et al. Survivorship in immune therapy: assessing chronic immune toxicities, health outcomes, and functional status among long-term ipilimumab survivors at a single referral center. *Cancer Immunol Res* 2015;3:464–9. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0217>.
- [35] Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:374–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2925>.
- [36] Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2016;22:886–94. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1136>.
- [37] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016>.
- [38] Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015;33:3193–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8448>.
- [39] Weber JS, Larkin JMG, Schadendorf D, Wolchok JD, Wagstaff J, Dummer R, et al. Management of gastrointestinal (GI) toxicity associated with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or IPI alone in phase II and III trials in advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2017;35:9523–9523. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9523.

- [40] Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13:6681-8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0187>.