



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evènements infectieux sévères survenant sous inhibiteurs de checkpoint  
chez des patients atteints de mélanome avancé ou métastatique: série de  
cas et mise en place d'un protocole de prévention local.**

Présentée et soutenue publiquement le 22/10/2021 à 18h00  
au Pôle Formation  
**par Guillaume FONT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Laurent MORTIER**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Karine FAURE**

**Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL**

**Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Fanny VUOTTO**

## **AVERTISSEMENT**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## Table des matières

Liste des abréviations.....	6
Introduction.....	7
I) Immunothérapie anticancéreuse .....	7
A) Concepts d'immunologie anti-cancéreuse .....	7
1) Immunosurveillance.....	7
2) Cycle de la réponse immunitaire anti-cancéreuse.....	8
3) Approches thérapeutiques en immunologie des cancers.....	9
B) Inhibiteurs du checkpoint immunitaire.....	9
1) Principes pharmacologiques.....	9
2) Principales molécules disponibles et leurs cibles thérapeutiques.....	10
C) Indications actuelles des ICP .....	11
D) Evènements indésirables immuno-induits sous ICP .....	12
II) Mélanome et ICP .....	13
A) Epidémiologie du mélanome .....	13
B) Place des ICP dans la prise en charge du mélanome .....	13
1) Traitement systémique adjuvant :.....	14
2) Prise en charge du mélanome de stade avancé ou métastatique .....	14
III) Risque infectieux en lien avec l'utilisation des ICP.....	17
A) Evènements infectieux sous ICP.....	17
B) Prévention du risque infectieux.....	17
IV) Rationnel et objectif de notre étude.....	18
Discussion générale .....	20
Mise en place d'un protocole de prise en charge sur le CHU de Lille et perspectives ...	25

Guillaume FONT

I) Livret Immunotox.....	25
II) Protocole de prise en charge du risque infectieux au sein du CHU de lille .....	25
III) RCP ImmunoTOX et réseau REISAMIC .....	28
IV) Perspectives.....	28
Conclusion.....	29
Article.....	30
Références bibliographiques.....	47
Annexes.....	56

## Liste des abréviations

BCG : Bilié Calmette-Guérin

CAR-T Cell : Chimeric Antigen Receptor T  
Cell

CBNPC : Carcinome bronchique non à  
petite cellules

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMV : Cytomegalovirus

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CTCAE : Common Terminology Criteria for  
Adverse Events

EIII : Evènement indésirable immuno-induits

ESCMID : European Society of Clinical  
Microbiology and Infectious Diseases

ICP : inhibiteur du checkpoint immunitaire

IFN : Interféron

IL : Interleukine

KO : Knocked-out

LDH : Lactate déshydrogénase

MAP : Mitogen-activated protein

MICI : Maladie inflammatoire chronique de  
l'intestin

NK : Natural Killer

OR : Odds Ratio

PCR : Polymerase Chain Reaction

PPS : Plan personnalisé de soin

RCP : Réunion de concertation

pluridisciplinaire

SFD : Société Française de dermatologie

SSM : Superficial spread melanoma

TCR : T Cell receptor

TLR : Toll like receptor

TNF : Tumor necrosis factor

VZV : Virus zona varicelle

Wt : Wild Type

# Introduction

## I) Immunothérapie anticancéreuse

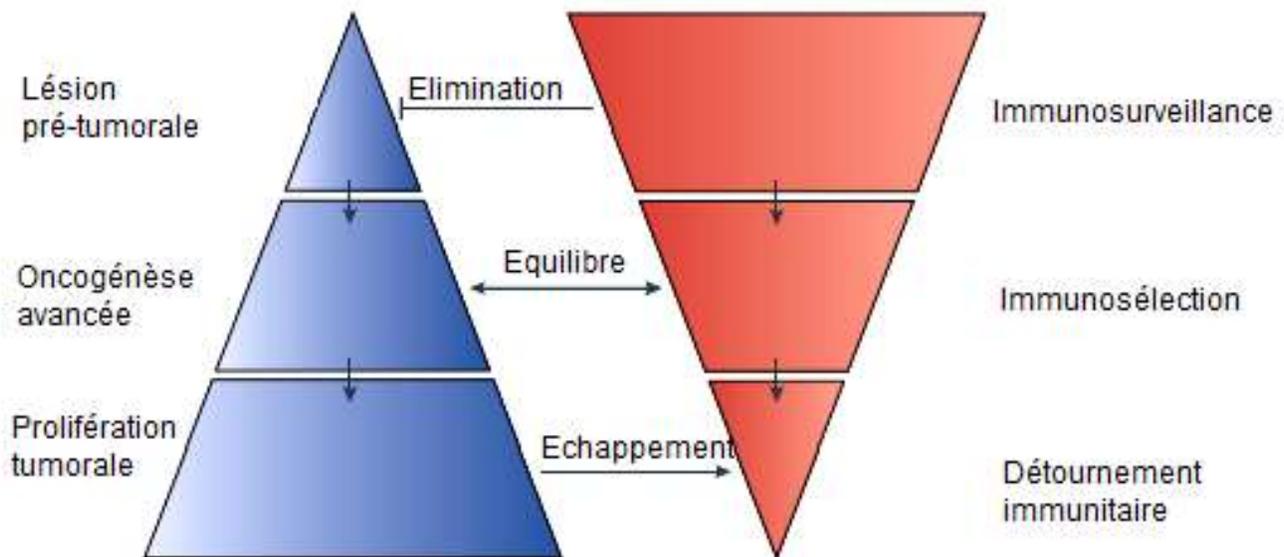
### A) Concepts d'immunologie anti-cancéreuse

#### 1) Immunosurveillance

L'immunosurveillance correspond à l'ensemble des mécanismes permettant au système immunitaire d'identifier et de détruire les cellules dysplasiques ou tumorales avant qu'elles n'évoluent en cancer.

Cette surveillance est imparfaite puisque certaines cellules tumorales peuvent se développer, amenant à la rupture de surveillance immunitaire et à une évolution vers la maladie cancéreuse.

Cette théorie définit la relation entre système immunitaire et cellules tumorales selon 3 périodes différentes : l'élimination, l'équilibre et l'échappement (Figure 1).

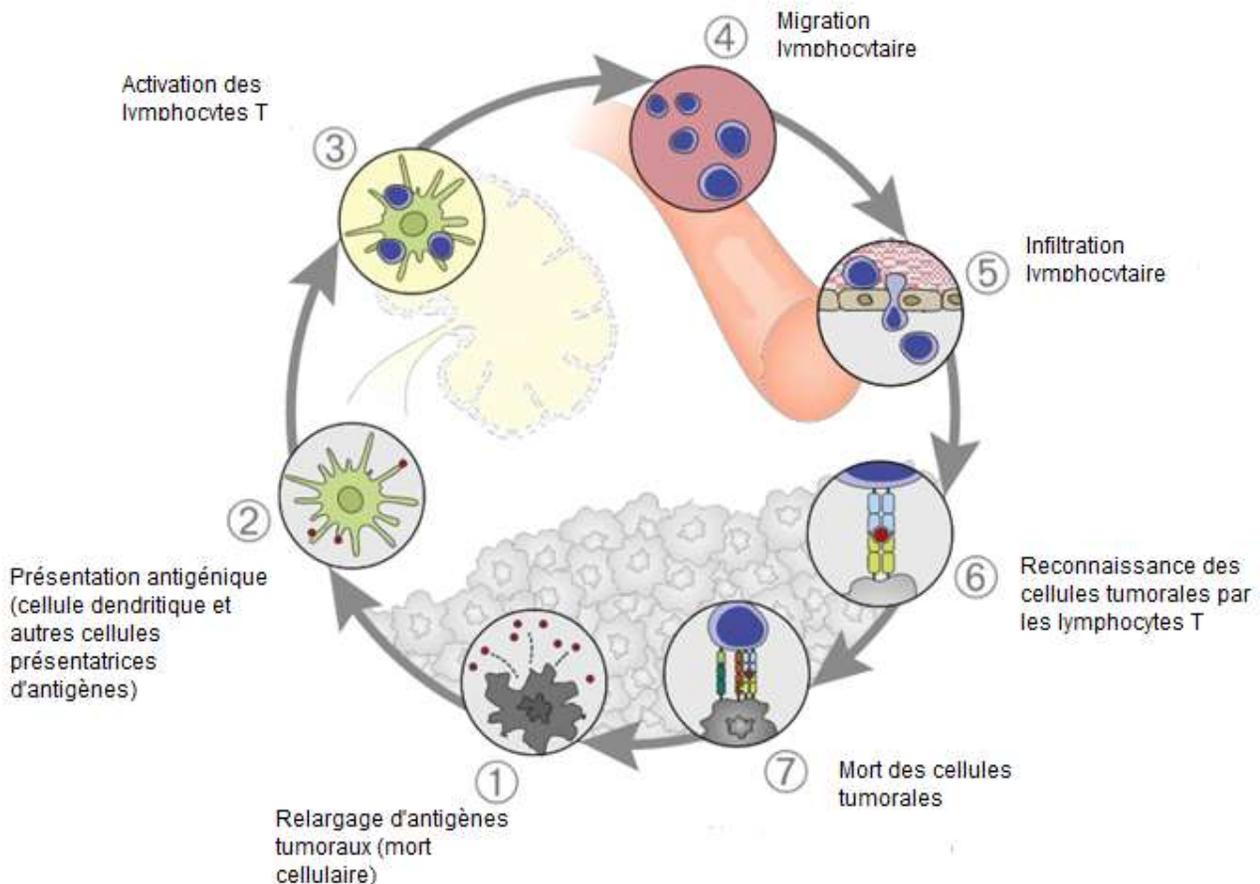


**Figure 1** : relation entre système immunitaire et prolifération tumorale selon le concept d'immunosurveillance. Figure issue de Zitvogel, Tesniere, Kroemer, Nat Rev Immunol 2006 (1)

## 2) Cycle de la réponse immunitaire anti-cancéreuse

La réponse immunitaire anti-cancéreuse fait appel à la fois à la réponse immunitaire innée et à la réponse immunitaire adaptative. Elle peut être schématisée selon un cycle de réponse immunitaire modélisé par Chen D. et Mellman I. en 2013 (Figure 2)(2).

Cette réponse immunitaire est donc dépendante de chacune des étapes décrites pour une réponse adaptée. L'une des explications de l'échappement à l'immunosurveillance est la modification par la tumeur de la réponse immunitaire d'une ou plusieurs de ces étapes.



**Figure 2** : Cycle de la réponse anti-cancéreuse. Figure issue de Chen D. and Mellman I.

Immunity Jul. 2013 (2).

### 3) Approches thérapeutiques en immunologie des cancers

Aujourd'hui plusieurs approches ayant pour objectif d'utiliser et/ou de modifier la réponse immunitaire dans le traitement des tumeurs malignes peuvent être abordées :

- Inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICP) (3)
- Transfert adoptif de lymphocytes tumoraux réactivés (4)
- CAR-T cell (5)
- Vaccination anti-tumorale (6)
- Utilisation des TLR (7)

Ces traitements reposent sur l'activation/stimulation de différents points de réponse immunitaire anti-tumorale.

#### B) Inhibiteurs du checkpoint immunitaire

##### 1) Principes pharmacologiques

La réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T spécifiques d'antigène nécessite d'une part une spécificité du « T cell receptor » (TCR) envers l'antigène cible et d'autre part une cascade de signaux de co-stimulation ligand/récepteur pour une activation complète du lymphocyte. Cette co-stimulation, induite par les cellules présentatrice d'antigène (CPA) et par la cellule cible, peut être positive, entraînant une réponse immunitaire (8) ou bien négative, entraînant une tolérance vis-à-vis de la cellule cible voire l'apoptose du lymphocyte T (9). Ce sont ces couples ligands/récepteurs que l'on appelle « checkpoints immunitaires ».

Lors d'une pathologie tumorale maligne, l'expression de certains ligands ou récepteurs associés à une réponse négative se retrouve au sein du microenvironnement tumoral, expliquant en partie la tolérance des lymphocytes T aux cellules tumorales (10).

Le blocage de ces couples se fait via les ICP qui sont des anticorps monoclonaux ciblant soit le

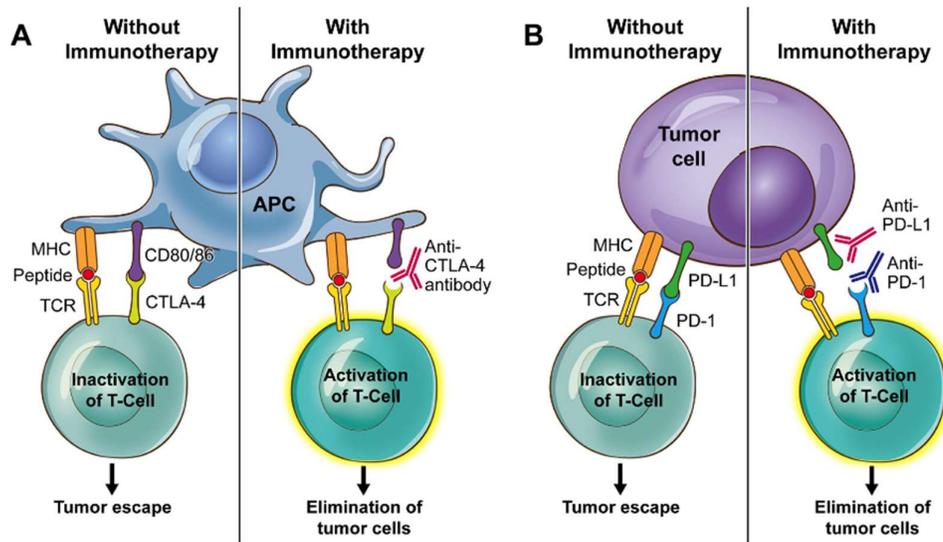
récepteur soit le ligand, avec pour but d'entraîner une rupture de tolérance envers les cellules tumorales. L'objectif de cette rupture de tolérance est d'entraîner ou de majorer une réponse immunitaire adaptée contre la tumeur elle-même.

## 2) Principales molécules disponibles et leurs cibles thérapeutiques

Le premier ICP ayant montré son efficacité dans le cadre de cancer avancé est l'ipilimumab, un anticorps monoclonal humain dirigé contre le CTLA-4 (11), récepteur exprimé à la surface de la membrane des lymphocytes T. Il rentre en compétition avec le récepteur positif CD28 et ses ligands CD80/CD86, possédant une meilleure affinité pour ces deux derniers et empêchant ainsi la prolifération lymphocytaire. Cette boucle de costimulation survient dans les ganglions entre la CPA et le lymphocyte T naïf (Figure 3A) (12).

Les deuxièmes ICP ayant montré leur efficacité en terme de survie globale dans le cancer sont les antis PD-1, dont les principales molécules actuelles sont le nivolumab (anticorps monoclonal humain dirigé contre PD-1) et le pembrolizumab (anticorps monoclonal humanisé dirigé contre PD-1) (3). Le PD-1 est un récepteur membranaire exprimé à la surface des lymphocytes T qui, une fois lié à son ligand le PDL-1, entraîne une costimulation négative puis la sénescence du lymphocyte T, menant in fine à son apoptose. Le PDL-1 est majoritairement exprimé par les cellules hématopoïétiques et épithéliales sous l'effet de certaines cytokines inflammatoires, mais est également surexprimé par certaines cellules tumorales (figure 3B) (12).

Plus récemment sont apparus les antis PDL-1 comme l'avelumab ou l'atezolizumab ciblant le PDL-1, ligand du PD-1 (13).



**Figure 3 :** CTLA-4 et PD-1 en contexte tumoral et mécanismes d'action de leurs inhibiteurs.

Figure de Soularue E et al (14)

CTLA-4 et PD-1 modulent deux aspects différents de la réponse T médiée. **A :** Le récepteur CTLA-4 est exprimé après une activation antigénique spécifique d'un lymphocyte T naïf ou mémoire menant à une anergie du lymphocyte (activation précoce, faisant intervenir les cellules présentatrices d'antigènes). **B :** Le récepteur PD-1 est principalement exprimé par les lymphocytes T activés dans les tissus périphériques. Il joue un rôle dans la protection des tissus environnants pendant la réponse inflammatoire et est détourné par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire.

### C) Indications actuelles des ICP

La première indication des ICP fut le mélanome non résecable ou métastatique. Leur utilisation s'étend désormais aux carcinomes bronchiques non à petite cellule (CBNPC), aux carcinomes rénaux à cellules claires et aux carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques. Cette liste d'indication est actuellement non exhaustive et ne cesse de s'accroître.

D) Evènements indésirables immuno-induits sous ICP

Du fait de leur action entraînant une rupture de la tolérance, les principaux effets indésirables sous ICP sont immuno-induits. Ces derniers surviennent de manière retardée à la suite de l'administration du produit. Les premiers effets indésirables peuvent être objectivés à 2-3 semaines de l'introduction du traitement (15). Les principaux évènements indésirables immuno-induits (EIII) sont cutanés (rash, vitiligo), endocriniens (dysthyroïdie, hypophysites), digestifs (colites, hépatites), et pulmonaires (pneumonie dysimmunitaire) (16). Ce large panel de complications et leur fréquence de survenue doivent faire suspecter devant toute symptomatologie clinique sous ICP, un EIII. Ces EIII varient également en fonction du type d'ICP utilisé. Les anti-PD-1 semblent plus associés à des troubles thyroïdiens et à des pneumonies, alors que les anti-CTLA-4 semblent plus pourvoyeurs de colites et d'hypophysites (17).

La prise en charge actuelle de ces complications est dépendante de leur sévérité selon la gradation CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (18). Plusieurs prises en charge peuvent être proposées, et sont résumées dans l'Annexe n°1. Pour certaines complications graves (stade 3 à 4), l'utilisation de corticostéroïdes n'est pas rare tout comme celle de certains immunosuppresseurs (anti-TNF, méthotrexate).

L'évolution de ces EIII est parfois spontanément favorable (indépendamment de la poursuite ou de l'arrêt de l'immunosuppresseur), parfois irréversible (thyroïdites, hypophysites) (15).

## II) Mélanome et ICP

### A) Epidémiologie du mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes, cellules impliquées dans la fabrication de la mélanine et responsables de la pigmentation de la peau humaine.

Il représente un enjeu de santé publique majeur avec, en 2019, 15 513 nouveau cas de mélanome diagnostiqués en France, plaçant le mélanome à la 8<sup>e</sup> place des cancers chez l'homme et à la 6<sup>e</sup> place des cancers chez la femme. Entre 1990 et 2008, l'incidence du mélanome est en constante augmentation, avec un nombre de cas incident multiplié par 5 (+371%) chez l'homme et par 3 (+189%) chez la femme. Ainsi, en 2018, le taux d'incidence du mélanome est de 14,2 cas pour 100 000 personnes années avec un ratio homme/femme de 1. Cette augmentation de l'incidence est en majorité expliquée par une augmentation des facteurs de risque externes (+288% chez les hommes et +135% chez la femme) puis par l'accroissement et le vieillissement de la population (19).

La mortalité est estimée à 1 975 décès en France en 2018, avec 57% d'hommes. Le taux de mortalité est en diminution depuis 2010. Cette diminution est principalement expliquée par les avancées thérapeutiques majeures de cette dernière décennie (19). On estime ainsi le taux de survie relative à 5 ans de 88% pour les mélanomes localisés et à moins de 30% pour les mélanomes métastatiques (20,21).

### B) Place des ICP dans la prise en charge du mélanome

Les ICP peuvent être prescrits dans deux situations au cours de la prise en charge du mélanome : en traitement adjuvant et lors de la prise en charge du mélanome métastatique.

1) Traitement systémique adjuvant :

Pour les mélanomes les plus avancés (stade III ou éventuellement stade IIC et IIB) après prise en charge chirurgicale (exérèse de la lésion initiale et curage ganglionnaire), un traitement adjuvant peut être proposé aux patients. Si, en 2016, une seule molécule était validée par les recommandations d'experts (l'interféron pegylé) (22), les récentes études et les modifications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ouvrent l'accès aux patients aux ICP et aux thérapies ciblées, avec une réduction de 50% des récurrences sous traitement (23,24).

2) Prise en charge du mélanome de stade avancé ou métastatique

Depuis une décennie, les traitements systémiques du mélanome ont été entièrement révolutionnés par l'avènement de deux classes thérapeutiques : les thérapies ciblées, visant la voie des MAP-kinase et les ICP. Leurs places au sein des stratégies thérapeutiques est en constante évolution, mais l'élément le plus déterminant quant à l'utilisation de l'une ou l'autre de ces thérapeutiques est la présence ou non d'une mutation BRAF V600.

En l'absence de mutation BRAF V600

Depuis plusieurs années déjà, le traitement de première intention des mélanomes stade III/IV BRAF sauvage repose sur les ICP. Actuellement, ce sont les anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) qui montrent un gain d'efficacité et de tolérance comparativement à la chimiothérapie et à l'ICP historique que sont les anti-CTLA-4 (ipilimumab) (25).

L'association anti-PD-1 et anti-CTLA-4 a également montré un meilleur taux de réponse et une amélioration de la survie globale (26). Cependant, cette amélioration se faisait aux dépens d'une toxicité accrue avec près 59% de toxicité grave contre 21% pour un traitement par anti-PD-1 seul (26). De ce fait cette association n'est pas recommandée en première intention par les groupes

Guillaume FONT

d'experts et son indication reste à préciser, notamment par le biais d'études supplémentaires et d'analyses en sous-groupes (25).

De plus, en deuxième ligne, si échec d'un traitement de première intention par anti-PD-1, les anti-CTLA-4 peuvent être proposés.

L'ensemble de cette prise en charge est résumé par la figure 4.

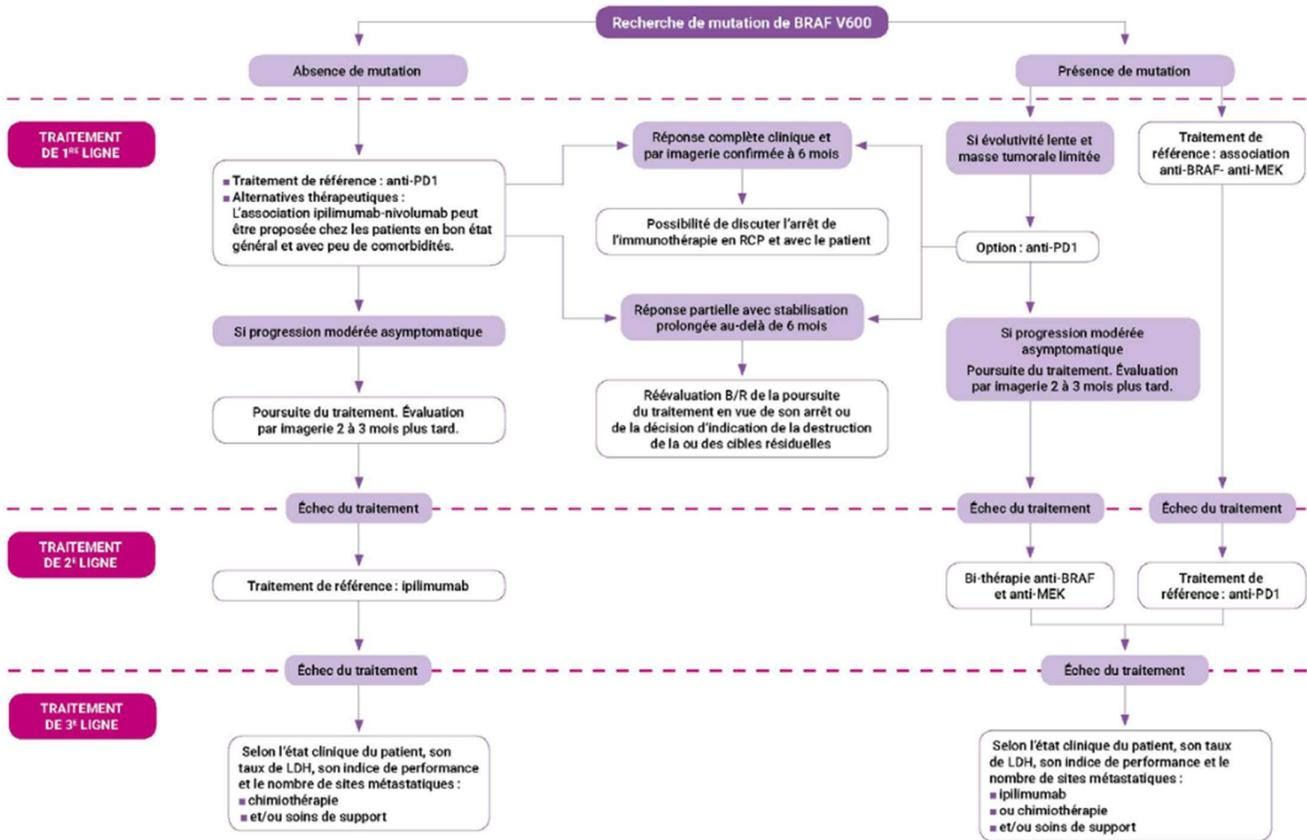
#### En présence d'une mutation BRAF V600

Le traitement de première intention repose sur l'association de thérapie ciblée anti-Raf et anti MEK. Cette association a montré une amélioration de la survie sans récurrence ainsi que des taux de réponse importants comparativement à une monothérapie anti-BRAF seule. Cette bithérapie ciblée retarde l'acquisition de voies d'échappement aux MAP-kinases dont dépendent les mélanomes BRAF mutés (25). En cas de mélanome d'évolution lente et peu symptomatique, un traitement par anti-PD-1 peut également être proposé (25).

En deuxième ligne un traitement par anti-PD-1 peut être proposé ou un traitement par association anti-Raf et anti-MEK dans les cas où la première ligne était un ICP (25).

En troisième ligne, l'ipilimumab peut être proposé, tout comme des chimiothérapies conventionnelles.

L'ensemble de cette prise en charge est résumé par la figure 4.



**Figure 4 :** Arbre décisionnel de prise en charge des mélanomes inopérables ou métastatiques, figure tirée des recommandations 2018 de la SFD (25)

### III) Risque infectieux en lien avec l'utilisation des ICP

#### A) Evènements infectieux sous ICP

Sur les études princeps des différents ICP, il n'a pas été mis en avant de surrisque infectieux (3,16,27).

Plusieurs études descriptives portant sur la survenue d'infections chez les patients traités par ICP évaluaient le risque infectieux entre 7,2 et 18% (28–30) mais avec des méthodologies et des critères de sélection très hétérogènes.

On retrouve également plusieurs case reports décrivant des épisodes infectieux sévères ou dits « opportunistes » chez des patients traités par ICP. Ainsi entre 2014 et 2020, 45 case reports ont décrits dans la littérature un total de 52 infections graves : 17 tuberculoses (31–44), 12 maladies/réactivations à CMV (45–52), 6 aspergilloses (46,51,53–55), 7 pneumocystoses (51,56,57), 3 pneumopathies à Mycobactéries atypiques (58), 3 pneumopathies bactériennes graves (46,51), 2 infections invasives à *Candida albicans* (51), une encéphalite herpétique (59) et une encéphalite à EBV (60).

Dans 20 cas (44%), un effet indésirable dysimmunitaire était décrit et dans 22 cas (49%) un immunosuppresseur était retrouvé avant l'apparition de l'épisode infectieux. Pour 13/23 cas où il n'existait pas d'immunosuppresseurs préalable, le patient avait bénéficié d'un traitement par chimiothérapie.

#### B) Prévention du risque infectieux

Les principales recommandations datent de 2018 (61), où le groupe d'étude des patients immunodéprimés de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) recommandait un screening des infections chroniques ou latentes potentielles (infection tuberculeuse latente, sérologies VIH, VHB, VHC) avant initiation des ICP ainsi qu'une

prophylaxie anti-pneumocystose dès l'utilisation d'une corticothérapie supérieure à 20mg/j pour plus de 4 semaines. Cependant aucune conduite à tenir systématique n'était retenue dans le monitoring infectieux lors de l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs, si ce n'est une surveillance clinique accrue et le recours à une approche multidisciplinaire entre oncologistes et infectiologues.

#### **IV) Rationnel et objectif de notre étude**

Lors de notre pratique clinique au CHU de Lille, nous avons été confrontés à plusieurs épisodes d'infections graves ou opportunistes survenant sous ICP dont la prise en charge et la prévention amenaient à discussion. Pour certains patients, l'utilisation d'immunosuppresseurs pour EIII nous est apparue comme potentiellement imputable. Dans certains cas le diagnostic infectieux semblait retardé par sa ressemblance clinique avec l'EIII concomitant.

Comme vu précédemment, la littérature actuelle sur la survenue d'évènements infectieux sous ICP est insuffisante et hétérogène par son recrutement. L'utilisation d'immunosuppresseurs pour un EIII n'apparaît pas de manière claire comme un facteur de risque infectieux en fonction des séries. Ces mêmes séries rétrospectives diffèrent par la population et le type d'infection étudiée. Par ailleurs les recommandations actuelles sur la prévention du risque infectieux sont récentes et ne concernent que la prévention de la pneumocystose. Il n'existe pas de recommandation claire quant au bilan infectieux systématique avant initiation d'un traitement par ICP et le monitoring sous immunosuppresseurs.

L'objectif de ce travail a donc été :

- 1) De faire un recueil rétrospectif, multicentrique et descriptif des évènements infectieux sévères survenant sous ICP,
  
- 2) De proposer un protocole local de prévention et de surveillance des patients bénéficiant d'un traitement par ICP pour mieux répondre à ce risque.

Le recueil a été réalisé de manière composite sur 4 centres. Nous présentons les résultats du recueil sur deux centres (CHRU de Lille et centre hospitalier de Boulogne-sur-mer), le recueil des cas sur les deux autres centres (CHU d'Amiens et CHU de Rouen) est actuellement en cours.

## Discussion générale

Il s'agit donc d'une étude multicentrique régionale portant sur les infections graves survenant chez les patients traités par ICP pour mélanomes avancés ou métastatiques. Dans cette cohorte, l'incidence était de 1,6%, avec une proportion élevée d'infections opportunistes (42%) et survenant dans 75% des cas après immunosuppresseurs pour EIII. Le délai diagnostique infectieux médian était de 8 jours. Il n'était pas retrouvé d'association avec le type d'ICP ou le type d'immunosuppresseur utilisé.

La littérature concernant les infections acquises sous ICP est hétérogène. La cohorte de Del Castillo *et al* (28) s'est intéressée uniquement aux infections sévères avec une incidence de 7,2% sur une population de mélanomes métastatiques, avec un recours fréquent aux anti-CTLA-4. Elle mettait en évidence un surrisque infectieux lié à l'utilisation des immunosuppresseurs avec un Odds ratio (OR) de 7,71 pour les corticostéroïdes et un OR de 4,74 pour l'infliximab. La bithérapie anti-PD-1/anti-CTLA-4 semblait également associée à un risque infectieux (OR à 3,26) et ce probablement à cause d'une majoration des EIII.

La cohorte de Fujita *et al* (29) s'est intéressée à l'ensemble des infections survenant sur une population atteinte de cancer CBNPC pris en charge par anti-PD-1. L'incidence des événements infectieux était de 19,1% dont 11,3% d'infections graves définis comme grade 3 ou 4 de la classification CTCAE. L'utilisation d'immunosuppresseurs n'était pas associée à un surrisque infectieux. Seule la présence de diabète était associée à un risque accru d'infection.

La cohorte de Karam *et al* (30) est une cohorte française descriptive basée sur un registre de données (REISAMIC) de centres participants. Elle rapportait des événements infectieux survenant chez des patients traités par anti-PD-1 pour un cancer (60% de mélanome métastatique, 35,5% de CBNPC, 4,5% de cancers autres). L'incidence des événements infectieux était de 18%, mais aucun cas n'était défini comme grave selon la classification CTCAE. La majorité des infections (97%) étaient urinaires, pulmonaires ou cutanées. Il n'était également

pas retrouvé d'association avec l'utilisation d'immunosuppresseurs.

Ce faible taux d'infections graves peut être expliqué par l'absence d'utilisation d'anti-CTLA-4 qui est associée à la présence de plus d'EIII. Le caractère rétrospectif de leur étude limite également la différenciation entre un épisode infectieux sévère et un EIII, pouvant ainsi sous-estimer la survenue d'infection sévère. Par ailleurs, le registre REISAMIC est un registre déclaratif pouvant induire un biais de recrutement.

Dans notre étude, la survenue d'infection sévère était moins fréquente que dans les études de Del Castillo *et al* et Fujita *et al* (1,6% contre 7,3% et 10%). Les infections bactériennes sévères représentaient la majorité des infections sévères à 58%. Ce chiffre monte à 63% si l'on prend en compte l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Ces résultats semblent similaires à ce qui a déjà pu être décrit (79% pour Del Castillo *et al* et 69% pour Fujita *et al*) (28,29). Les infections opportunistes représentaient une part non négligeable de nos infections avec 42% du total d'infections sévères, pourcentage plus important que ceux précédemment rapportés (13,7% et 8%) (28,29).

Cette différence peut s'expliquer par une utilisation plus fréquente des immunosuppresseurs dans notre étude (75%). Ces immunosuppresseurs étaient utilisés uniquement pour la prise en charge d'EIII, en accord avec ce qui a pu être précédemment décrit pour plusieurs cas cliniques (45,48,53,56,57) ou la série de cas de Del Castillo *et al* (28) suggérant ainsi une association entre utilisation d'immunosuppresseurs au cours d'EIII et survenue d'infections sévères. Cependant cette association n'était pas retrouvée par les deux autres séries rétrospectives (29,30). Nous avons également décrit un délai médian de survenue d'infection par rapport à la prescription d'immunosuppresseurs de 6 semaines. Ce délai semble plus court que ce qui a pu être décrit (estimé à 11 semaines pour la série de Del Castillo *et al*) mais semble concordant avec l'apparition d'infection latente chez les patients allogreffés (délai de 1 à 3 mois) (62). De plus, pour 3 cas de notre série ce délai ne pouvait être déterminé à cause d'un chevauchement entre symptômes de l'EIII et symptômes de l'infection. Ce délai de survenue court et une

symptomatologie similaire apparaissent comme un risque de confusion entre rechute d'EIII et survenue d'un épisode infectieux.

Nous rapportons une proportion plus élevée d'infections virales comparativement aux autres études rétrospectives (26% des infections sévères contre 5% et 17% (28,29)). Toutes les infections virales que nous décrivons sont des maladies à CMV, avec 3 colites à CMV, une pneumonie et une colite associée à une polynévrite. Plusieurs cas cliniques ou séries de cas décrivent de telles associations (47–49,52,63), mais cela n'a pas été retrouvé dans les 3 cohortes rétrospectives précédemment citées (28–30). Une série de cas de colites immuno-induites rapporte une continuité entre la colite et la survenue d'infection à CMV [22]. Ces colites induisent une inflammation de la muqueuse digestive, facteur de risque surajouté de survenue de maladie à CMV (64). De plus, des modèles murins tendent à montrer que l'absence d'expression de PD-1 induit des symptômes plus sévères lors d'hépatites à adénovirus ou de kératites à HSV (65,66). Il semble que la maladie à CMV puisse être favorisée par la présence d'une colite immuno-induite et que la présence de CPI pourrait par ailleurs modifier la symptomatologie virale.

Les colites à *Clostridium difficile* représentent la seconde infection la plus fréquente au sein de notre cohorte (21%). Il s'agit d'une part importante des infections pour l'étude de Del Castillo *et al* (17%), non retrouvée dans l'étude de Fujita *et al* (28,29). Plusieurs facteurs de risque classiques d'infection à *Clostridium difficile* peuvent être évoqués chez les patients de notre cohorte : cancer évolutif, exposition aux antibiotiques, hospitalisations répétées, polymédication et colite immuno-induite (64).

Nous ne retrouvons qu'un cas de tuberculose au sein de notre cohorte. Ses caractéristiques semblent similaires à ce qui a pu être décrit précédemment (32,36,38,40) : une survenue précoce, dans la première année d'utilisation d'anti-PD-1, chez un patient n'ayant pas reçu d'immunosuppresseurs au préalable. Plusieurs modèles murins et pathologiques évoquent une association entre anti-PD-1 et tuberculose (31,67,68). Il n'y a actuellement pas de

recommandation de recherche d'infection tuberculeuse latente avant mise sous traitement.

Notre série retrouve un délai diagnostique entre les premiers symptômes de l'infection et le diagnostic (délai médian à 8 jours, intervalle [0-48]). Comme déjà décrit dans des séries antérieures (48), plusieurs de nos cas (colites à CMV, pneumocystoses) avaient des présentations cliniques et radiologiques similaires à d'éventuels EIII, comme des colites ou des pneumonies. Aucun signe clinique ou radiologique n'est spécifique d'EIII ou d'infections lors d'atteintes pulmonaires ou digestives. Cela met donc en avant les difficultés diagnostiques posées par les infections survenant lors d'EIII. Des explorations spécifiques par lavage bronchiolo-alvéolaire, coprocultures ou PCR sont nécessaires pour exclure le diagnostic infectieux avant l'introduction d'immunosuppresseurs, comme recommandé par les groupes d'experts (61,69,70). Ainsi, en contexte d'EIII, les cliniciens devraient être attentifs au risque infectieux induit par les immunosuppresseurs, en particulier en cas de symptômes persistants ou de rechute de l'EIII.

Il n'existe que peu de littérature sur la prévention du risque infectieux sous ICP. La recommandation d'experts de l'ESCMID est la seule étude qui s'est intéressée à cette prise en charge, mais ne couvre pas l'ensemble des risque infectieux que nous avons pu décrire (61).

Notre étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective ce qui en limite les interprétations. Nous avons inclus des patients hospitalisés dans des centres de références de prise en charge du mélanome. Ces patients sont habituellement pris en charge pour leur maladie et leurs complications au sein de ces services. Cependant certains patients ont pu présenter des épisodes infectieux pris en charge dans d'autres services. Cela pourrait, par un effet centre, expliquer la part importante d'infections opportunistes. Deuxièmement, notre étude s'intéresse à des patients présentant uniquement des mélanomes métastatiques ou avancés. Bien qu'historiquement les ICP ont eu pour première indication le mélanome métastatique, ils sont désormais utilisés pour d'autres cancers, tel le CBNPC dont l'incidence est plus élevée. Il

est désormais bien connu que la réponse immunitaire est spécifique d'organe. Cette spécificité semble impacter les EIII en fonction du type de cancer dont est atteint le patient. Il est ainsi retrouvé des prévalences différentes en fonction des cancers pour certains EIII. L'utilisation des ICP pour le mélanome semble plus associée à des EIII cutanés comme le vitiligo, les rashes ou le prurit alors que l'utilisation d'ICP pour les CBNPC ou le carcinome à cellules claires rénales semble plus associée à des pneumonies immuno-induites (71). Nous pourrions émettre l'hypothèse que ces différences de réaction immunitaires pourraient impacter la réponse anti-infectieuse de l'hôte, avec par exemple, des différences de prévalence ou de présentation pour les pneumonies infectieuses chez des patients pris en charge par ICP pour des CBNPC. De plus le mélanome peut bénéficier d'autres ICP non prescrits pour d'autres cancers (anti-CTLA-4) dont la fréquence et le type d'EIII varie comparativement aux anti-PD-1 (71). Cependant, le mélanome ne bénéficie que rarement de l'utilisation de chimiothérapie ou de traitement immunosuppresseurs avant ou pendant traitement par ICP, contrairement à d'autres cancers (CBNPC, Lymphomes hodgkinien), limitant les facteurs de confusion pour la survenue d'infections de l'immunodéprimé.

Nous avons rapporté notre expérience à travers cette étude en mettant en évidence une proportion importante d'infections opportunistes au sein des infections survenant sous ICP. Ces infections peuvent s'avérer confondantes avec les symptômes immuno-induits et semblent nécessiter une prévention spécifique. Nous rapportons également une proportion élevée de traitement par immunosuppresseurs au sein de cette population. La connaissance de ce risque par les cliniciens pourrait limiter les retards diagnostics et améliorer la prise en charge des patients. D'autres études prospectives sont nécessaires pour mieux préciser les caractéristiques de ces infections et mettre en place des protocoles de prévention.

# Mise en place d'un protocole de prise en charge sur le CHU de Lille et perspectives

## **I) Livret Immunotox**

Depuis 2 ans au sein du CHU de Lille, un livret de prise en charge des EIII a été mis en place. Il comporte des informations sur les différents EIII pouvant survenir au cours d'un traitement par ICP ainsi que des algorithmes de prise en charge diagnostique et thérapeutique avec le nom des référents pour chaque spécialité d'organe.

Ce livret s'adresse à l'ensemble des cliniciens amenés à prendre en charge des patients pour lesquels un traitement par ICP a été mis en place (oncologues, hématologues, pneumologues, dermatologues...).

## **II) Protocole de prise en charge du risque infectieux au sein du CHU de Lille**

A partir de notre expérience et de la revue de la littérature, nous avons mis en place au sein du service de dermatologie du CHU de Lille un protocole de prévention du risque infectieux chez les patients pris en charge par ICP pour mélanome métastatique ou avancé. Ce protocole a pour but de prévenir le risque infectieux à plusieurs étapes clés de l'utilisation des ICP qui sont :

- Bilan initial d'un traitement par ICP
- Bilan à la suite de l'apparition de symptômes compatibles avec un EIII
- Prévention du risque infectieux lié à l'utilisation d'immunosuppresseurs

Ce protocole a été ajouté au livret Immunotox (Figure 5). Ce livret permet de standardiser et de protocoliser la prise en charge des évènements indésirables survenant sous ICP au sein du CHU de Lille.

Par ailleurs, afin de faciliter cette standardisation, les ordonnances pré-remplies pour le bilan biologique pré-immunothérapie, la mise à jour des vaccinations et le traitement préventif en cas d'utilisation d'immunosuppresseurs ont également été mises à la disposition du personnel médical du service de dermatologie du CHU de Lille (Figure 6).

Enfin, à chaque semestre d'interne, une formation quant au risque infectieux pour les patients pris en charge par ICP était organisée.



Prévention du risque infectieux		
<b>AVANT IMMUNOTHERAPIE</b>		
<b>Bilan pré-thérapeutique:</b> sérologies VIH, VHB, VHC, CMV, EBV, toxoplasmose, VZV, rougeole		
<b>Mise à jour des vaccinations recommandées</b> en fonction des indications: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rappel dTP (ou dTPCa) tous les 10 ans</li> <li>- Vaccination grippale annuelle</li> <li>- Vaccination Pneumocoque: PV13 suivie à 8 semaines du PV23</li> </ul>		
<b>TRAITEMENT POUR EFFET SECONDAIRE AUTO-IMMUN</b>		
<b>Corticothérapie ≥ 20 mg/j, durée ≥ 4 semaines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prophylaxie de la pneumocystose par BACTRIM</li> <li>- déparasitage systématique si séjour en zone d'endémie d'anguillule</li> </ul>	<b>AntiTNF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dépistage de l'infection tuberculeuse latente ou active</li> <li>- prévention du risque de réactivation VHB</li> <li>- déparasitage systématique si séjour en zone d'endémie d'anguillule</li> </ul>	
<b>RISQUE INFECTIEUX SOUS IMMUNOTHERAPIE + CS +/- AntiTNF</b>		
<b>Infections graves de l'immunocompétent:</b> sepsis bactériens, candidémies, infections à <i>Clostridium</i> ... <b>Infections de l'immunodéprimé:</b> tuberculose, infections à virus du groupe herpès (HSV, VZV, CMV), pneumocystose, aspergilliose...		
<b>En cas de pneumonie</b> TDM Thoracique LBA immunodéprimé PCR Virus respiratoires Séro aspergillaire, 13βDG PCR CMV sang	<b>En cas de colite</b> Coproculture + <i>Clostridium</i> , EParasitoS PCR virus selles PCR CMV sang +/- recto	<b>En cas d'hépatite</b> Sérologies VHA, VHB, VHC, VHE PCR CMV, EBV

Avis infectieux  
F. Vuotto  
29128 - 30238  
fanny.vuotto@  
chru-lille.fr

Validé par Dr  
Vuotto, Dr Font  
Date de mise à  
jour :  
18/07/2019

**Figure 5 :** Protocole de prévention du risque infectieux tel que présenté au sein du livret Immunotox.

**a**  n° 14665\*01

**Ordonnance bizona**  
Articles L.322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur (nom, prénom et identifiant)	Identification de la structure (selon mode de cabinet, de l'établissement n° AM, PSEB ou SIRET) Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Hôpital Claude Huriez Clinique de Dermatologie Secteur HPDD, UF : 1283 Secteur BCD, UF : 1287 TEL : 03.20.44.59.62 POSTE : 37493 FAX : 03.20.44.45.37 
--	--

Identification du patient  
(Nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'y a lieu)) (à compléter par le prescripteur)  
 N° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))

---

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
**(AFFECTION EXONERANTE)**

Lille, le 28/07/2021

Faire pratiquer par IDE à domicile :

- Numération Formule Sanguine, Plaquettes
- RAI si Hb <8,5g/dL
- CRP
- Troponine
- Ionogramme sanguin, urée, créatinémie, calcémie
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale et conjuguée
- LDH
- Albuminémie
- Préalbuminémie
- Glycémie veineuse à jeun
- HbA1c
- Lipase
- Cortisol à 8 heures, ACTH
- TSH, T4L
- Anticorps anti thyroperoxydase, anticorps antithyroglobuline
- Sérologie VHC, VHB, VIH
- Sérologie CMV, Toxoplasmose

**FAXER LES RESULTATS AU 03.20.44.45.37**  
**Transmission uniquement par FAX (pas de courrier au médecin prescripteur pour éviter redondance)**

MERCI.

---

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
**(MALADIES INTERCURRENTES)**

**b**  n° 14665\*01

**Ordonnance bizona**  
Articles L.322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur (nom, prénom et identifiant)	Identification de la structure (selon mode de cabinet, de l'établissement n° AM, PSEB ou SIRET) Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Hôpital Claude Huriez Clinique de Dermatologie Secteur HPDD, UF : 1283 Secteur BCD, UF : 1287 TEL : 03.20.44.59.62 POSTE : 37493 FAX : 03.20.44.45.37 
--	--

Identification du patient  
(Nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'y a lieu)) (à compléter par le prescripteur)  
 N° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))

---

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
**(AFFECTION EXONERANTE)**

Lille, le

BACTRIM FORT 1 cp le lundi, le mercredi, et le vendredi

LEDERFOLINE 25 1 cp le mardi, le jeudi et le samedi.

ZELITREX 500 1 cp matin et soir

---

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
**(MALADIES INTERCURRENTES)**

**c**  n° 14665\*01

**Ordonnance bizona**  
Articles L.322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur (nom, prénom et identifiant)	Identification de la structure (selon mode de cabinet, de l'établissement n° AM, PSEB ou SIRET) Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Hôpital Claude Huriez Clinique de Dermatologie Secteur HPDD, UF : 1283 Secteur BCD, UF : 1287 TEL : 03.20.44.59.62 POSTE : 37493 FAX : 03.20.44.45.37 
--	--

Identification du patient  
(Nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'y a lieu)) (à compléter par le prescripteur)  
 N° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))

---

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
**(AFFECTION EXONERANTE)**

Lille, le 28/07/2021

- PREVENAR 13 : une injection
- PNEUMOVAX : une injection à 8 semaines de celle du PREVENAR 13
- Vaccin dTP : une injection
- Vaccin grippe : une injection annuelle

---

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
**(MALADIES INTERCURRENTES)**

**Figure 6 : Ordonnances préremplies disponibles dans le service**

(a) Ordonnance pour bilan biologique pré ICP, (b) Ordonnance pour traitement préventif d'une corticothérapie longue durée, (c) ordonnance pour la mise à jour des vaccinations des patients avant initiation du traitement par ICP

### **III) RCP ImmunoTOX et réseau REISAMIC**

L'institut Gustave Roussy a également développé un réseau de surveillance et de prise en charge des évènements immuno-induits.

Il a ainsi été mis en place de manière mensuelle une RCP qui a pour but de discuter des cas de patients présentant des complications immuno-induites et de proposer des prises en charge adaptées. Ce réseau a également pour but de recenser les toxicités survenant sous ICP. Il est accessible à tous clinicien qui en fait la demande sur le site internet dédié.

Les infections survenant sous ICP sont également présentées lors de cette RCP, puisqu'un travail a déjà été effectué à ce sujet en 2020 (30). L'accès au réseau reste basé sur le volontariat et comporte donc un biais de sélection.

L'institut Gustave Roussy a également mis en place une application mobile permettant un accès rapide aux prises en charge des évènements immuno-induits appelée « Manuel pratique d'oncologie de Gustave Roussy ». Cette application est accessible en libre téléchargement sur smartphone.

### **IV) Perspectives**

La prise en charge des évènements infectieux sous ICP n'est pas codifiée, elle est dépendante de l'expérience des centres et d'une littérature limitée. Notre centre et d'autres en France semblent aborder cette problématique cependant le partage d'information et d'expérience est insuffisant. C'est en ce sens qu'une communication orale sur ce travail a été réalisée aux Journées Dermatologiques Parisiennes de 2020 (Annexe 2). Un travail collectif sur plusieurs centres, à l'instar du réseau REISAMIC, pourrait permettre de caractériser au mieux ce risque infectieux, d'homogénéiser les pratiques et d'améliorer les prises en charges des patients

## Conclusion

L'utilisation des ICP dans les traitements oncologiques est une véritable avancée médicale. Leur utilisation dans un nombre croissant d'indications en fait un traitement auquel de plus en plus de cliniciens sont confrontés. Leurs principaux effets indésirables sont bien connus et leur prise en charge standardisée. Cependant le recours à des traitements immunosuppresseurs en amont (chimiothérapie) ou en cours de traitements pour des complications (corticoïdes, anti-TNF) expose les patients à des complications infectieuses graves ou opportunistes. Sauf cas particuliers (infection tuberculeuse), il ne semble pas exister de phénomène physiopathologique ni de lien direct entre ICP et infection de l'immunodéprimé. Cependant, une symptomatologie parfois peu spécifique et l'utilisation fréquente d'immunosuppresseurs doivent interpeller. Un suivi clinique attentif, un screening infectieux pré ICP et l'utilisation de prophylaxie anti-pneumocystose peuvent être indiqués en fonction des situations.

## Article

**Title: High prevalence of opportunistic infections among serious infections in patients treated with immune checkpoints inhibitors for advanced melanoma**

**Authors:**

FONT Guillaume<sup>1</sup>, MORTIER Laurent<sup>1,2</sup>, DARRAS Sophie<sup>3</sup>, DUVAL-MODESTE Anne-Benedicte<sup>4</sup>, ARNAULT Jean-Philippe<sup>5</sup>, FAURE Karine<sup>6,7</sup>, VUOTTO Fanny<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Service de Dermatologie, CHU Lille, Lille, France

<sup>2</sup>Service de Dermatologie, CHU Lille, Lille, France - Université de Lille, Lille, France - Unité Inserm 1189 OncoThAI, Lille, France

<sup>3</sup>Service de Dermatologie, centre hospitalier, 62200 Boulogne-sur-Mer, France

<sup>4</sup>Service de Dermatologie, CHU de Rouen, Rouen, France

<sup>5</sup>Service de Dermatologie, CHU Amiens-Picardie, Amiens

<sup>6</sup>Service Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Lille, F-59000 Lille,

France<sup>7</sup>Equipe OpInFIELD Infections Opportunistes, Immunité, Environnement & Maladies Pulmonaires, Centre Infection et Inflammation, Inserm U1019; CNRS UMR9017; Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, CHU de Lille

**Keywords:** Immune checkpoint inhibitors, Melanoma, Immunocompromised host infection, Anti-PD-1, Anti-CTLA-4

## Abstract

### Background

Immune checkpoint inhibitors (ICI) are a breakthrough in cancer treatment for the last decade. Their indication growth in number of cancers. Immune related adverse events (irAEs) are a challenge for clinician with frequent use of immunosuppressive therapies such as steroids or if refractory, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors. Several cases reports or cases series describe occurrence of serious infections sometimes associated with irAEs or immunosuppressive drugs. However, lack of prospective and controlled series prevents from determining risk factors and characteristics. The aim of this study was to describe characteristic of serious infections occurring in patients treated by ICI for advanced or metastatic melanoma.

### Material and methods

We reviewed 967 dossiers on two centers. We retrospectively included patients who presented serious infection occurring while receiving ICI (CTLA-4, PD-1, and/or PD-L1 inhibitors) for the treatment of advanced or metastatic melanoma in 4 French dermatological centers between 1 January 2011 and 31 December 2020.

### Results

We included 16 patients with a median age at diagnosis of 66 years. Twelve patients had stage 4 melanoma and 4 had stage 3. Twelve received anti-PD-1 treatment, 3 anti-CTLA-4 and 1 combination of anti-PD-1 and anti-CTLA-4. Three quarters of patients experienced irAEs and all received immunosuppressive drugs (prednisone, infliximab, rituximab, or tacrolimus). Our patients experienced 19 infections (1.2 infections per patients, range [1-2]). Eight infections (42%) were opportunistic infection with 5 CMV diseases (4 colitis and 1 pneumonia), 1 pneumocystis, 1 aspergillosis and 1 lymph node tuberculosis. Eleven infections (58%) were serious bacterial infections with 4 endocarditis, 4 *Clostridium difficile* colitis, 3 severe sepsis (2 Gram negative digestive infection, 1 *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia). Median

delay between ICI initiation and infectious diagnosis was 20 weeks. We did not highlight association between serious infection occurrence and ICI or irAEs subtypes

### **Conclusion**

We reported high proportion of opportunistic infections among serious infections for ICI treated patients. Opportunistic infections were mainly associated with immunosuppressive drugs prescribed for irAEs. Furthermore, some cases had overlap symptoms between infections and irAEs. These observations suggest that preventive strategy are needed to avoid infection occurrence and diagnostic delay.

### **Introduction**

Immune checkpoint inhibitors (ICI) are a breakthrough in cancer treatment for the last decade with two major therapeutic classes: anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nivolumab and pembrolizumab) or anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab and durvalumab)(72). These ICIs are prescribed alone or may be associated (ipilimumab + nivolumab therapy) for better response but also higher adverse events rate (73). Their indication growth in number of cancers including melanoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), Hodgkin lymphoma and renal cell carcinoma, improving lifespan without progression (72). Due to tolerance rupture that they induce, ICI are associated with Immune related Adverse Events (irAEs) such as skin manifestation, immune colitis/hepatitis/pneumonitis, endocrine disorders which can lead to immunosuppressive (IS) drugs use as systemic steroids or TNF- $\alpha$  inhibitors.

Initial randomized controlled studies which evaluate efficacy and tolerance of ICI did not show an increased risk of infections (3,11,16). This observation seems to be confirmed by few recent retrospective series (28–30). Literature on infections occurring in patients treated for an ICI-associated irAE is rare and seems discordant. Thus, Del Castillo *et al* (28), Fujita *et al* (29) and Karam *et al* (30) cases series described different subtypes of infection among heterogeneous populations with discordant risk factors of infection, .

On the other hand, several cases reports or case series, described serious or opportunistic

Guillaume FONT

infections as pneumocystis (51,56,57), aspergillosis (35,46,53,55), tuberculosis (32,36,38,40) or CMV disease / reactivation (45,47–49,52). These infections seemed to be mainly associated with IS treatment (45,48,53,56,57). Other cases did not describe any concomitant IS therapy, as for tuberculosis, suggesting immunologic modification in infectious response (32,36,38,40).

Up to date, one study described a strategy to prevent serious or opportunistic infection and is limited to pneumocystis prophylaxis and a close clinical follow up (61).

From these observations, we conducted a retrospective multicentric study to assess characteristics of serious infections from advanced melanoma (grade III/IV) treated by ICI.

## **Material and methods**

### **A) Study settings and population:**

We retrospectively included patients with advanced melanoma who presented a serious infection occurring while receiving ICI (CTLA-4, PD-1, and/or PD-L1 inhibitors) over 2 French dermatological centers between 1 January 2011 and 31 December 2020. We excluded patients for whom the last ICI infusion occurred 6 months before the first symptoms of infection.

Advanced melanoma was defined as stage III or IV from the eighth edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system (74). Stage III corresponds to lymph node invasion while stage IV corresponds to metastatic melanoma.

Serious infection was defined as infection requiring hospitalization or parenteral antimicrobials.

IrAE severity was determined following 5<sup>th</sup> version of Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Infections were identified by reviewing medical information department of each center using international classification of disease (ICD).

The study was declared and authorized by the French data protection committee (CNIL declaration 2222482 V 0).

### **B) Data collection**

All data were collected in each center in an electronic case report form. Data collected were demographic characteristics, co-existing medical conditions, melanoma staging and previous therapy, irAEs and their treatments, clinical and complementary exam of the infectious event with its evolution.

## **Results**

### **A) Population**

During the 9-year study period, 967 patients received ICI as treatment for advanced or metastatic melanoma. Among these 967 patients, 16 (1.6%) were included.

Median age at diagnosis of 66 years [range 42-75]. Ten patients were male (62.5%). None had history of IS disease or treatment before ICI.

Population characteristics and melanoma therapeutic management are described on Table 1.

ICI was a firstline treatment for 12 patients (75%). ICI distribution is summarized on Figure 1A.

Three patients (19%) had previous line of melanoma treatment: temozolomide for 6% (n=1), BRAF and MEK inhibitors for 6% (n=1) and anti-CTLA-4 treatment for 6% (n=1).

A total of 16 irAEs occurred for 12 patients (75%; 1.3 irAE per patients, range [1-3]). All were serious (grade 3 to 4). IrAEs distribution are summarized on Figure 1B. Initial infectious screening was negative

All patients who experienced an irAE received systemic steroids with a median dose of 1mg/kg/day equivalent prednisone (range: 1-2). Two patients received in addition prednisone bolus, two others, one infliximab infusion at 5mg/kg, one patient received high dose rituximab (1000 mg at day 0 and day 15) and one patient received systemic tacrolimus. Patients treated by corticosteroids did not receive pneumocystis prophylaxis for the duration of the treatment.

IrAEs and their treatment are resumed in Table 2

### **B) Infections' characteristics**

Our patients experienced 19 infections (1.2 infections per patients, range [1-2]). Infectious characteristics are summarized on Table 3.

Guillaume FONT

Eight of these infections were opportunistic infections (42%) with 5 CMV diseases (3 colitis, 1 colitis associated with polyneuropathy and 1 pneumonia Figure 2a), 1 pneumocystis (Figure 2c), 1 invasive pulmonary aspergillosis (Figure 2d) and 1 lymph node tuberculosis. Except for tuberculosis case, all opportunistic infections had prior IS drugs for irAEs.

Eleven infections were serious bacterial infection with 4 endocarditis (3 *Streptococcus sp* and 1 *Staphylococcus aureus*), 4 *Clostridium difficile* colitis and 3 sepsis (two Gram-negative digestive bacteremias, one *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia (Figure 2b)). Infection distributions are summarized on Figure 3.

CMV infections were the major subtype of infection (26%) in our study with three colitis with positive CMV PCR on bowel biopsy and/or compatible histologic lesions, one pneumonitis with positive CMV PCR on bronchoalveolar lavage and radiological lesions (Figure 2a) and one serious CMV disease with colitis associated with polyneuropathy. Blood PCR showed CMV viral load between 2.6 IU log<sub>10</sub>/ml to 5.9 IU log<sub>10</sub>/ml. For 3 CMV colitis, immune related colitis symptoms overlapped with CMV colitis symptoms. All CMV disease were treated by ganciclovir.

*Clostridium difficile* colitis were the second main subtype of infection (21%). Prior antibiotic treatment was found for two cases, but patients also had prior IS drugs. In one case, prior corticosteroid use and immune related colitis were defined as probable inductor. Last case, found prior corticosteroids use as probable inductor

We identified 4 endocarditis (3 *Streptococcus sp* and 1 *Staphylococcus aureus*). Two patients had risk factor of endocarditis (one prior endocarditis two years ago and one mitral regurgitation). We did not notice evident etiology for all 4 endocarditis.

We reported one probable aspergillosis (according to the EORTC criteria). Patient received voriconazole as treatment with favorable outcome.

Tuberculosis case was a *Mycobacterium tuberculosis* lymph node disease with positive culture. Initial treatment was combination of isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide for two months then rifampicin + levofloxacin then ethambutol alone due to serious adverse events with

rifampicin, isoniazid and levofloxacin.

Median delay between ICI initiation and infectious diagnosis was 20 weeks (range: 4-84). We noticed no differences between serious bacterial infection delay and opportunistic infections (respective median delay 16.65 weeks vs 24.50 weeks,  $p=0.3257$ ). Median delay between infection symptoms and diagnosis was 8 days [0-48]. Anti-CTL-A and anti-PD-1 treatment were not associated with specific infections. Twelve patients had hospitalization length information. Median length of stay in hospital was 28 days (range: 4-127).

For patients who received IS drugs ( $n=12$ ), median delay between infection symptoms and IS drug use was 6 weeks (range: 0-10.5). We did not highlight specific infection according to IS drugs subtype. Furthermore, 3 patients had continuous symptoms between irAEs and infection (immune related colitis then CMV colitis) which exclude them for calculation of symptoms delay. Only one patient died from endocarditis in our cohort.

### **Discussion**

In this study, we describe the occurrence of 19 serious infections for 16 patients among 967 patients treated by ICI for metastatic melanoma. We highlighted high proportion of opportunistic infections (42%) and immunosuppressive drugs use.

Three previous study described infection following ICI prescription but with different population (28–30).

Del Castillo *et al* (11) described over 740 melanoma patients treated by ICI, 54 serious infections (incidence rate of 7.3%). They showed that factors significantly associated with serious infections were corticosteroids and infliximab use (respective odds ration [OR] 7.71 and 4.74). In their study, use of a combination of ipilimumab and nivolumab was associated with increased risk of serious infection. This last observation may be explained by increased risk of irAEs occurrence during ICI combination which lead to IS drugs use. Fujita *et al* (10) in their retrospective study showed on 167 patients treated by nivolumab for NSCLC, 33 infections for 32 patients (19.2%). They described 19 serious infections (57.5% of infections, 11.3% of patients treated by nivolumab).

They highlighted diabetes mellitus as risk factor of infection (OR: 3.61) but neither corticosteroid nor IS agents were associated with infections. Karam *et al* (9) described on 200 patients who received ICI for diverse cancers (120 melanoma, 71 for NSCLC and 9 for other cancers) 36 infections (18%). They did not notice serious infections. Moreover, immunomodulatory drugs were not described as a risk factor of infection.

We described higher proportion of serious infection compared to Karam *et al* study which report 18% of infection among their ICI treated population but no serious or opportunistic infections (30). This difference is surprising as the two other series described proportion of serious infections at 7.3% and 10% (28,29). This may be explained by lack of anti-CTLA-4 treatment or combination therapy in Karam *et al* study, associated with higher proportion of irAEs. Retrospective analysis also limits differentiation between infections and irAEs which could lead to underestimate serious infection occurrence. Furthermore, REISAMIC registry is a declarative registry with possible recruitment bias.

Serious infection incidence in our study was lower compared to Del Castillo *et al* and Fujita *et al* studies (1.6% vs 7.3% and 10%). Severe bacterial infections represented the main proportion of serious infections with 58% of serious bacterial infections, 63% including *Mycobacterium tuberculosis* as other series did which is quite similar to those previously described (79% for Del Castillo *et al* and 69% for Fujita *et al* study) (28,29). Opportunistic infections represented an important part of our serious infections with 42% of serious infections which is sensibly higher compared to previously cited studies (13.7% and 8% of serious infections respectively for Del Castillo *et al* and Fujita *et al* studies). This difference of opportunistic disease incidence may be explained by high proportion of IS drug use among serious infections in our study (75%). IS drugs were prescribed only for irAEs. This observation is consistent with other cases reports (45,48,53,56,57) or Del Castillo *et al* study (28) suggesting IS drugs prescribe for irAEs as a risk factor of infection occurrence. However, this association was not found for Fujita *et al* and Karam *et al* study (29,30). Median delay between IS drugs prescription and the onset of infectious

symptoms was 6 weeks. This result is shorter than Del Castillo *et al* series with estimated delay of 11 weeks between IS prescription and serious infection occurrence but both delay seems similar to those described for activation of latent infection in solid-organ transplant (delay of 1 to 3 months) (62). Moreover, for 3 cases in our study this delay could not be determined as irAEs and infections symptoms were similar. This short delay, compared to irAEs remission, is a risk of confusion between irAEs relapse and infection symptoms.

We report higher proportion of serious viral infection compared to other case series (26% of serious infections vs 5% or 17% respectively for Del Castillo *et al* and Fujita *et al* studies). All serious viral infections were CMV disease with 3 colitis, 1 pneumonia and 1 colitis associated with polyneuritis. Several case reports or case series have described such infections (47–49,52,63) but this was not highlighted by main retrospective series (28–30). This observation may be explained by two factors. Immunosuppressive drugs used for irAES (all our patients who had CMV disease received prior IS drugs) and immune related colitis. Regarding literature, these infections are also described, often in continuity to irAEs symptoms like colitis (48). Like inflammatory bowel disease, immune related colitis lead to inflammation of digestive mucosa which is a risk factor of CMV disease (64). Furthermore, in mouse models, KO PD-1 mice had more severe symptoms of viral infections like adenoviruses hepatitis or HSV keratitis (65,66). This suggest that immune related colitis could increase risk factor of CMV disease occurrence, and that ICI could impact viral manifestation.

*Clostridium difficile* colitis were common in our study (21%) and represented a significant part of infectious in Del Castillo *et al* study (17%) but was missing in Fujita *et al* study (28,29). Several factors may explain this observation. In addition to antibiotics or immunosuppressive drugs, patients who benefit ICI treatment are more exposed to hospitalizations. Furthermore, irAE colitis could be associated with an increased risk of *Clostridium difficile* colitis as described for Inflammatory Bowel Disease (75).

Our cohort describes only one case of tuberculosis, but its characteristics are similar to those

describes in literature (32,36,38,40). Some clinical points seem common to these cases as a lack of immunosuppressive drugs, an active disease in the first year of ICI prescription, or the use of anti-PD-1 treatment. These characteristics can be explained by mouse models or pathological studies (31,67,68). Thus, it seems to exist association between PD-1 inhibitor and tuberculosis disease reactivation. However, due to rare incidence disease in industrialized countries, place of systemic screening of latent tuberculosis infection, remains to define (40,76).

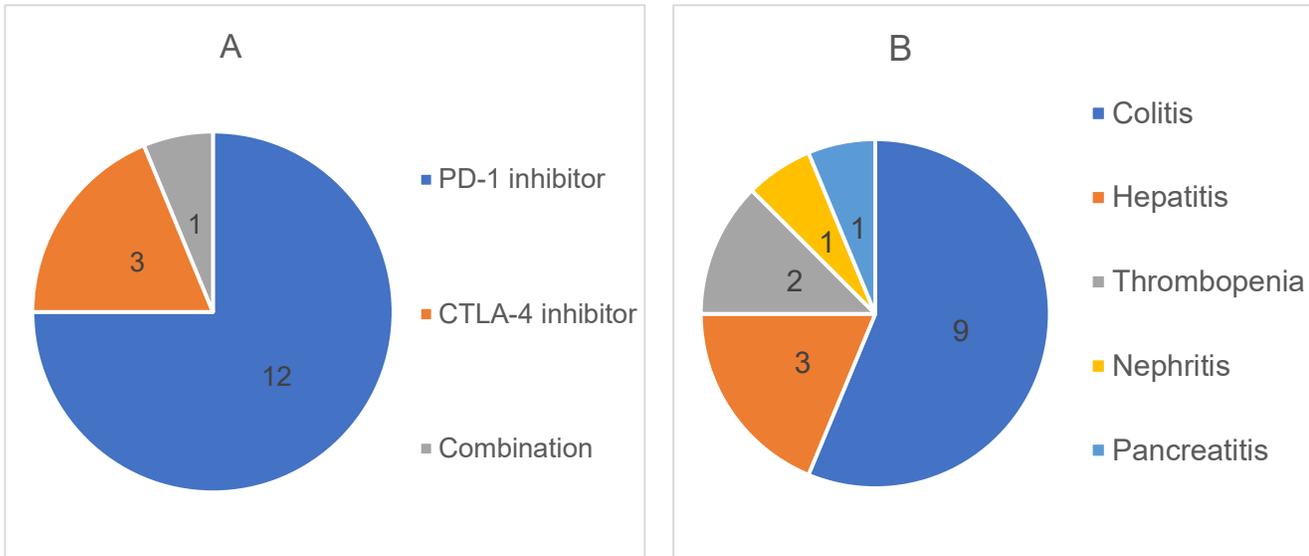
Some of our cases (CMV colitis, pneumocystis) presented clinical and radiological similarities with irAEs as immune induced colitis or immune induce pneumonia. Other cases reports have described similar situation where confusions existed between irAEs symptoms and infections (52). We also reported a delay between infection symptoms and infection diagnosis in our study (median delay 8 days, range [0-48]). No clinical or radiological signs are specific of irAEs or infection for colitis or pneumonia. This suggests an increase difficulty to diagnose infections under irAEs course. Specific exploration as bronchoalveolar lavage, stool culture or PCR samples are needed to exclude infectious diagnosis before introducing IS drugs as supported by experts (61,69,70). Thus, in context of irAEs, physician should be aware of infectious risk induced by IS drugs especially in case of persistent or relapsing irAEs symptoms.

. One expert consensus suggests latent infections screening before ICI use, pneumocystis prophylaxis and close monitoring for patient with irAEs who need 20 mg of prednisone daily (or equivalent) for at least 4 weeks (61). Regarding literature and our experience, it would be interesting to realize advance screening of latent and opportunistic infection before ICI prescription. In case of consistent symptoms with irAEs systemic screening of infections seem necessary. Finally, pneumocystis prophylaxis and infectious follow up during irAEs (CMV PCR, recurrent infectious test consistent with symptoms) could avoid opportunistic infections or diagnosis delay.

Our study comports some limitation. Firstly, its retrospective nature reduces interpretation and may induce selection bias. We screened hospitalized patients in regional reference dermatology

unit as they are only units to treat advanced melanoma. Usual practice led to treat melanoma patients and their intercurrent disease in these units. However, some infectious disease may have been missed as they were treated in other units or hospitals. This bias may explain high proportion of opportunistic infection and lower proportion of serious infection. Secondly, we selected infectious events in a population of advanced melanoma while ICI prescription is extended to multiple cancers. It is well known that immune response is organ specific. This specificity impact irAEs prevalence in different cancer. ICI prescription in melanoma is more likely associated with cutaneous irAEs like vitiligo, rash or pruritus while ICI in non-small cell cancer lung or renal cell carcinoma is more likely associated with immune related pneumonitis (71). It could be hypothesized that these differences based on cancer initial location could also impact immune response to infection with different prevalence of infectious pneumonia in patients treated by ICI for non-small cell cancer lung. Furthermore, advanced melanoma can be treated by anti-CTLA-4 therapy which has different irAEs proportion with more colitis and less immune related pneumonia compared to anti-PD-1 / anti-PD-L1 used in over cancers (71). However, unlike other cancers, advanced melanoma treatment is not associated with prior or concomitant chemotherapy or IS drugs, like non-small cell cancer lung or Hodgkin lymphoma, which reduce confusing factor.

Through this study we reported our experience of serious and opportunistic infections among advanced or metastatic melanoma. We report high proportion of IS drugs with serious infections. Regarding literature, considerate IS as risk factor of serious infection in this situation remains to be proven. CMV represented a high proportion of serious infection and may be a concern for physician especially in front of refractory irAEs as colitis. However, specific situation, as irAEs, may lead to confounding symptoms with infections. Physicians should be aware of this risk which may be reduce by adapted systematic preventive protocol. This could avoid diagnostic delay of infection which present confusing symptoms with irAEs. A better characterization of these infections with prospective study could help to better define preventive/diagnosis algorithms.



**Figure 1:** (A) Immune checkpoint inhibitor distribution, (B) Immune related adverse events distribution.

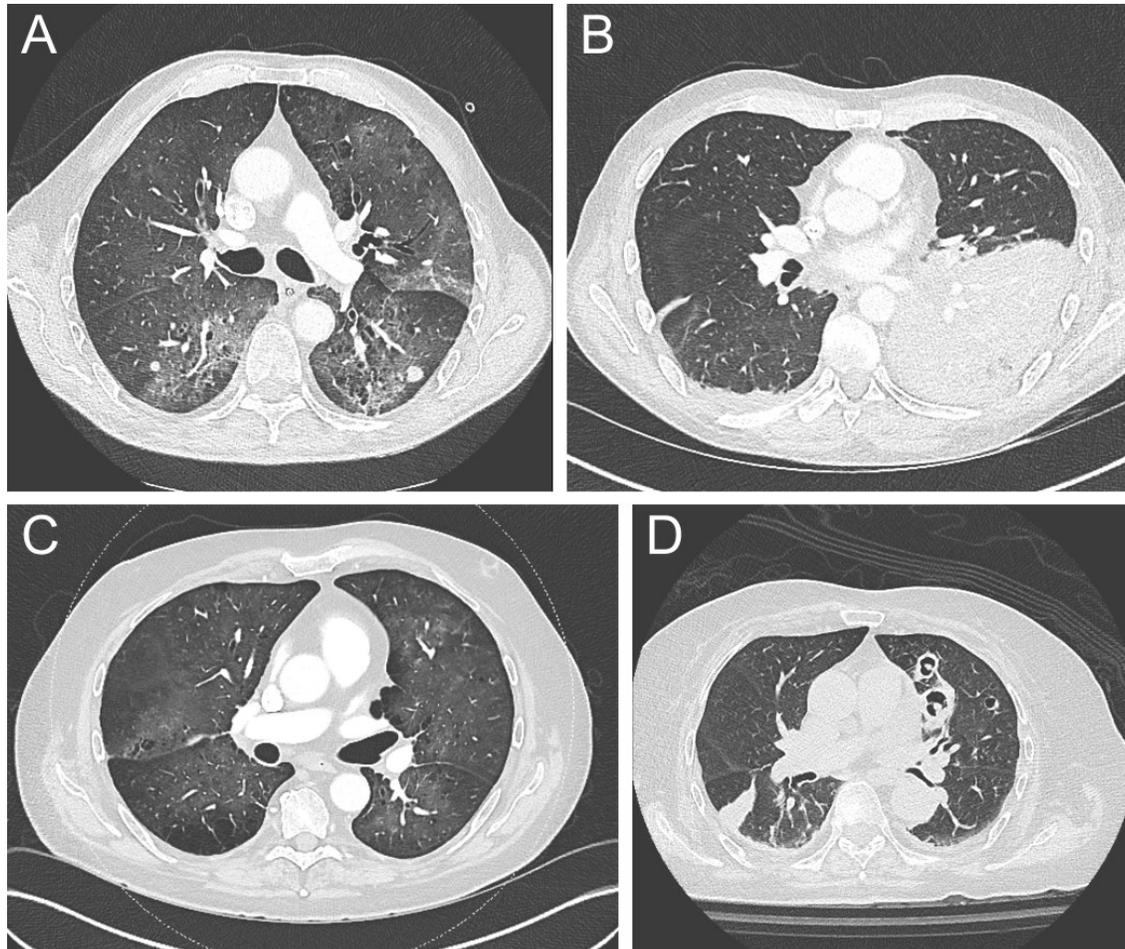
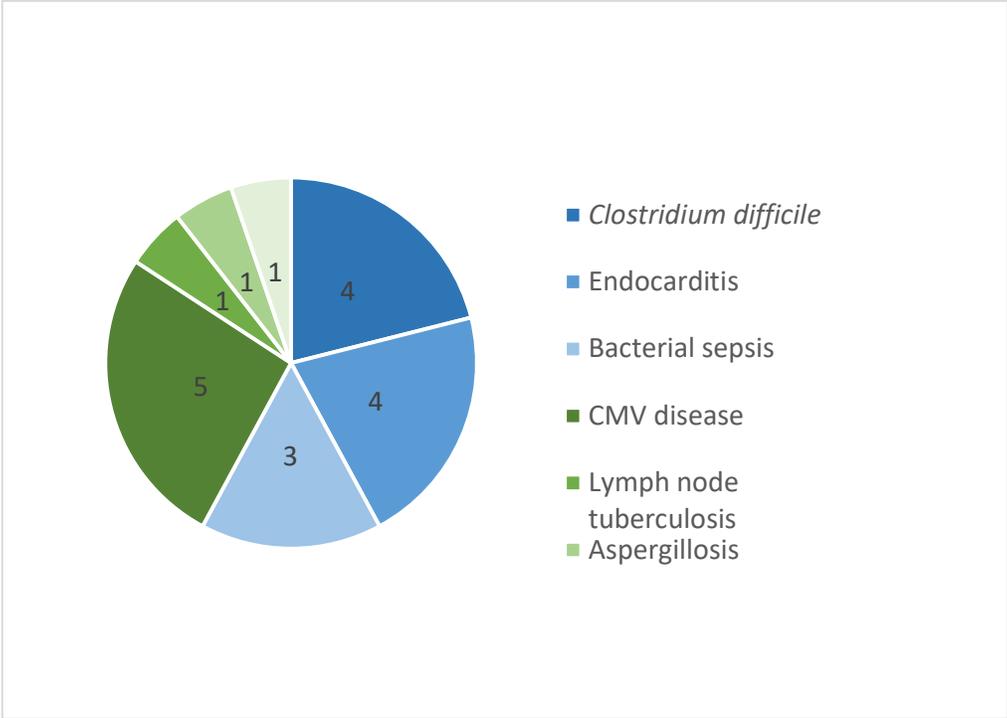


Figure 2:

**Examples of chest computed tomography scanner from four different patients.**

A) CMV pneumonitis with mixed alveolar-interstitial infiltrative opacification, B) *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonitis, C) Pneumocystis with ground glass opacity and interstitial pattern, D) Invasive pulmonary aspergillosis



**Figure 3:** Infections distribution, n=19

<b>Characteristics</b>	<b>Patients (n=16)</b>
<b>Age (years), median [range]</b>	66 [42-75]
<b>Sex (%)</b>	
Male	12 (62.5)
Female	6 (37.5)
<b>Melanoma stage (%)</b>	
Stage III	4 (25)
Stage IV	12 (75)
<b>Metastasis location (%)</b>	
Cutaneous	8
Lymph node	12
Lung	7
Brain	3
Bone	2
Liver	4
Bowel	3
<b>Delay between melanoma diagnosis and ICI use (months), median [range]</b>	
	4 [1-27]

**Table 1: Patients and melanoma characteristics**

ICI: Immune checkpoint inhibitor.

Patients' characteristics N°, Age, sex, ICI	irAEs, CTCAE grade	IS drugs	Infections	Delay between infection and ICI initiation, weeks	Delay between infection and IS drug initiation, weeks	Hospitalization time, days
1, 73, M, nivolumab	Colitis, 4 Pancreatitis, 3 Hepatitis, 4	Systemic steroids	CMV colitis	27.5	2	29
2, 75, F, combination*	Colitis, 4	Systemic steroids Infliximab	CMV colitis / invasive Aspergillosis / <i>Clostridium difficile</i> colitis	11	5	127
3, 65, F, nivolumab	Colitis, 3	Systemic steroids Infliximab	<i>Clostridium difficile</i> colitis	13	9	15
4, 73, F, pembrolizumab	Thrombopenia, 4	Systemic steroids	CMV colitis and polyneuritis	84.5	2	119
5, 61, F, ipilimumab	Colitis, 3	Systemic steroids	CMV colitis	11	4	28
6, 60, M, ipilimumab	Colitis, 3	Systemic steroids	<i>Enterobacter cloacae</i> sepsis and peritonitis	21.5	9	Missing data
7, 74, M, ipilimumab	Colitis, 3	Systemic steroids	Digestive sepsis with Gram negative bacteremia	10.5	2	Missing data
8, 75, M, ipilimumab	Colitis, 3	Systemic steroids	Pneumocystis / <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis	16.5	7	68
9, 42, M, pembrolizumab	Hepatitis, 4	Systemic steroids Tacrolimus	<i>Staphylococcus aureus</i> necrotizing pneumonia and sepsis	20	5	61
10, 66, F, nivolumab	Colitis, 3	Systemic steroids	<i>Clostridium difficile</i> colitis	24.5	8	9
11, 60, F,	Colitis, 3	Systemic	<i>Clostridium difficile</i>	24.5	8	12

pembrolizumab	Hepatitis, 3	steroids	colitis			
12, 54, M, nivolumab	Nephritis, 2 Thrombopenia, 4	Systemic steroids High dose rituximab	CMV pneumonitis	26	10.5	Missing data
13, 66, M, nivolumab	None	None	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> endocarditis and spondylodiscitis	12	None	Missing data
14, 72, M, pembrolizumab	None	None	<i>Streptococcus sp</i> endocarditis	76	None	30
15, 73, M, pembrolizumab	None	None	Lymph node tuberculosis	40	None	None
16, 66, M, nivolumab	None	None	<i>Streptococcus sp</i> endocarditis	17	None	4 †

**Table 2: Infections' characteristics and hospitalization duration**

M: male, F: female, ICI: immune checkpoint inhibitor, irAEs: immune related adverse events,  
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, IS: immunosuppressive, sp:  
 species, †: deceased patient

\*Combination is association of PD-1 and CTLA-4 inhibitor

## Références bibliographiques

1. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol.* oct 2006;6(10):715-27.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 25 juill 2013;39(1):1-10.
3. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366(26):2443-54.
4. Rohaan MW, van den Berg JH, Kvistborg P, Haanen JBAG. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option. *J Immunother Cancer.* 3 oct 2018;6(1):102.
5. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 23 mars 2018;359(6382):1361-5.
6. Sahin U, Türeci Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science.* 23 mars 2018;359(6382):1355-60.
7. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol.* août 2016;55(8):831-44.
8. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:233-58.
9. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
10. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* août 2002;8(8):793-800.
11. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved

Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):711-23.

12. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:515-48.

13. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 1 oct 2016;17(10):1374-85.

14. 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.

15. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 20 juill 2012;30(21):2691-7.

16. Heinzerling L, Goldinger SM. A review of serious adverse effects under treatment with checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(2):136-44.

17. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* 1 oct 2017;28(10):2377-85.

18. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* mars 2016;44:51-60.

19. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019 p. 372 p.

20. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* août 2018;18(8):775-84.

21. Haute Autorité de Santé HAS. ALD n° 30 - Mélanome cutané [Internet]. Saint-Denis La

Plaine; 2014. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_644443/fr/ald-n-30-melanome-cutane](https://www.has-sante.fr/jcms/c_644443/fr/ald-n-30-melanome-cutane)

22. Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile J-F, De La Fouchardière A, et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 oct 2016;143(10):629-52.
23. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1813-23.
24. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 10 mai 2018;378(19):1789-801.
25. Guillot B, Charles J, Jeudy G, Cupissol D, Dupuy A, Dutriaux C, et al. [Treatment of patients with inoperable stage III or stage IV melanoma. Société française de dermatologie]. *Ann Dermatol Venereol*. juill 2018;145(6-7):413-22.
26. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 5 oct 2017;377(14):1345-56.
27. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol*. août 2010;21(8):1712-7.
28. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Clin Infect Dis*. 1 déc 2016;63(11):1490-3.
29. Fujita K, Kim YH, Kanai O, Yoshida H, Mio T, Hirai T. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respiratory Medicine*. 1 janv 2019;146:66-70.

30. Karam J-D, Noel N, Voisin A-L, Lanoy E, Michot J-M, Lambotte O. Infectious complications in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. déc 2020;141:137-42.
31. Barber DL, Sakai S, Kudchadkar RR, Fling SP, Day TA, Vergara JA, et al. Tuberculosis following PD-1 blockade for cancer immunotherapy. *Sci Transl Med*. 16 janv 2019;11(475).
32. Chu Y-C, Fang K-C, Chen H-C, Yeh Y-C, Tseng C-E, Chou T-Y, et al. Pericardial Tamponade Caused by a Hypersensitivity Response to Tuberculosis Reactivation after Anti-PD-1 Treatment in a Patient with Advanced Pulmonary Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 août 2017;12(8):e1111-4.
33. Elkington PT, Bateman AC, Thomas GJ, Ottensmeier CH. Implications of Tuberculosis Reactivation after Immune Checkpoint Inhibition. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2018;198(11):1451-3.
34. Jensen KH, Persson G, Bondgaard A-L, Pøhl M. Development of pulmonary tuberculosis following treatment with anti-PD-1 for non-small cell lung cancer. *Acta Oncologica*. 3 août 2018;57(8):1127-8.
35. Inthasot V, Bruyneel M, Muylle I, Ninane V. Severe pulmonary infections complicating nivolumab treatment for lung cancer: a report of two cases. *Acta Clin Belg*. 9 juin 2019;1-3.
36. Lee JJX, Chan A, Tang T. Tuberculosis reactivation in a patient receiving anti-programmed death-1 (PD-1) inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*. 2016;55(4):519-20.
37. Tsai C-C, Chen J-H, Wang Y-C, Chang F-Y. Re-activation of pulmonary tuberculosis during anti-programmed death-1 (PD-1) treatment. *QJM*. 1 janv 2019;112(1):41-2.
38. Fujita K, Terashima T, Mio T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *J Thorac Oncol*. 2016;11(12):2238-40.
39. He W, Zhang X, Li W, Kong C, Wang Y, Zhu L, et al. Activated pulmonary tuberculosis in a patient with melanoma during PD-1 inhibition: a case report. *Onco Targets Ther*. 24 oct 2018;11:7423-7.
40. Picchi H, Mateus C, Chouaid C, Besse B, Marabelle A, Michot JM, et al. Infectious

complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors in oncology: reactivation of tuberculosis after anti PD-1 treatment. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 mars 2018;24(3):216-8.

41. Viatgé T, Mazières J, Zahi S, Fajadet P, Pétureau F. [Anti-PD1 immunotherapy followed by tuberculosis infection or reactivation]. *Rev Mal Respir*. 4 juill 2020;

42. Takata S, Koh G, Han Y, Yoshida H, Shiroyama T, Takada H, et al. Paradoxical response in a patient with non-small cell lung cancer who received nivolumab followed by anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. *J Infect Chemother*. janv 2019;25(1):54-8.

43. Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, Kirkwood JM, Gogas H. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer*. 4 sept 2019;7(1):239.

44. van Eeden R, Rapoport BL, Smit T, Anderson R. Tuberculosis Infection in a Patient Treated With Nivolumab for Non-small Cell Lung Cancer: Case Report and Literature Review. *Front Oncol*. 2019;9:659.

45. Uslu U, Agaimy A, Hundorfean G, Harrer T, Schuler G, Heinzerling L. Autoimmune Colitis and Subsequent CMV-induced Hepatitis After Treatment With Ipilimumab. *J Immunother*. juin 2015;38(5):212-5.

46. Oltolini C, Ripa M, Andolina A, Brioschi E, Cilla M, Petrella G, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis Complicated by Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection During Pembrolizumab Immunotherapy for Metastatic Lung Adenocarcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Mycopathologia*. févr 2019;184(1):181-5.

47. Gueguen J, Bailly E, Machet L, Miquelestorena-Standley E, Stefic K, Gatault P, et al. CMV disease and colitis in a kidney transplanted patient under pembrolizumab. *European Journal of Cancer*. 1 mars 2019;109:172-4.

48. Franklin C, Rooms I, Fiedler M, Reis H, Milsch L, Herz S, et al. Cytomegalovirus reactivation in patients with refractory checkpoint inhibitor-induced colitis. *European Journal of*

Cancer. 1 nov 2017;86:248-56.

49. Harris KB, Funchain P, Baggott BB. CMV coinfection in treatment refractory immune checkpoint inhibitor colitis. *BMJ Case Rep.* 19 mai 2020;13(5).

50. Ni J, Zhang X, Zhang L. Opportunistic bowel infection after corticosteroid dosage tapering in a stage IV lung cancer patient with tislelizumab-related colitis. *Thorac Cancer.* juin 2020;11(6):1699-702.

51. Liu Z, Liu T, Zhang X, Si X, Wang H, Zhang J, et al. Opportunistic infections complicating immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer.* 2020;11(6):1689-94.

52. Lankes K, Hundorfean G, Harrer T, Pommer AJ, Agaimy A, Angelovska I, et al. Anti-TNF-refractory colitis after checkpoint inhibitor therapy: Possible role of CMV-mediated immunopathogenesis. *Oncoimmunology.* juin 2016;5(6):e1128611.

53. Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD, Chapman PB, Postow MA. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J Immunother Cancer.* 18 juin 2014;2:19.

54. Pradere P, Michot JM, Champiat S, Danlos FX, Marabelle A, Lambotte O, et al. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis following treatment with an anti-programmed cell death protein 1 monoclonal antibody therapy. *Eur J Cancer.* 2017;75:308-9.

55. Uchida N, Fujita K, Nakatani K, Mio T. Acute progression of aspergillosis in a patient with lung cancer receiving nivolumab. *Respirol Case Rep.* févr 2018;6(2):e00289.

56. Schwarz M, Kocher F, Niedersuess-Beke D, Rudzki J, Hochmair M, Widmann G, et al. Immunosuppression for Immune Checkpoint-related Toxicity Can Cause Pneumocystis Jirovecii Pneumonia (PJP) in Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC): A Report of 2 Cases. *Clin Lung Cancer.* mai 2019;20(3):e247-50.

57. Arriola E, Wheeler M, Krishnan R, Smart J, Foria V, Ottensmeier C. Immunosuppression for ipilimumab-related toxicity can cause pneumocystis pneumonia but spare antitumor immune control. *Oncoimmunology.* oct 2015;4(10):e1040218.

58. Fujita K, Yamamoto Y, Kanai O, Okamura M, Nakatani K, Mio T. Development of

Mycobacterium avium Complex Lung Disease in Patients With Lung Cancer on Immune Checkpoint Inhibitors. *Open Forum Infect Dis.* mars 2020;7(3):ofaa067.

59. van Montfort L, Loos CM, Anten M, Jansen RLH. Herpes Encephalitis: A Mortal Complication in a Patient Treated with Immunosuppressive Drugs because of Immune-Related Adverse Events after Ipilimumab Treatment. *Case Rep Oncol.* 18 déc 2017;10(3):1112-5.

60. Saikawa H, Nagashima H, Maeda T, Maemondo M. Acute cerebellar ataxia due to Epstein-Barr virus under administration of an immune checkpoint inhibitor. *BMJ Case Rep.* 30 déc 2019;12(12).

61. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, Ribí C, Aguado JM, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an Infectious Diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect.* juin 2018;24(Suppl 2):S95-107.

62. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 20 déc 2007;357(25):2601-14.

63. Lin X, Lu T, Li S, Xie X, Chen X, Jiang J, et al. Cytomegalovirus infection as an underestimated trigger for checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer: a retrospective study. *Clin Transl Oncol.* 1 juill 2020;

64. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: Pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis.* 1 sept 2010;16(9):1620-7.

65. Iwai Y, Terawaki S, Ikegawa M, Okazaki T, Honjo T. PD-1 Inhibits Antiviral Immunity at the Effector Phase in the Liver. *J Exp Med.* 7 juill 2003;198(1):39-50.

66. Jun H, Seo SK, Jeong H-Y, Seo H-M, Zhu G, Chen L, et al. B7-H1 (CD274) inhibits the development of herpetic stromal keratitis (HSK). *FEBS Letters.* 2005;579(27):6259-64.

67. Lázár-Molnár E, Chen B, Sweeney KA, Wang EJ, Liu W, Lin J, et al. Programmed death-1 (PD-1)-deficient mice are extraordinarily sensitive to tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.*

27 juill 2010;107(30):13402-7.

68. Tousif S, Singh Y, Prasad DVR, Sharma P, Van Kaer L, Das G. T cells from Programmed Death-1 deficient mice respond poorly to Mycobacterium tuberculosis infection. PLoS One. 12 mai 2011;6(5):e19864.

69. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 15 sept 2013;188(6):733-48.

70. 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. 25 sept 2018;6(1):95.

71. Khoja L, Day D, Chen TW-W, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Annals of Oncology. 1 oct 2017;28(10):2377-85.

72. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. Cancers (Basel). 20 mars 2020;12(3):738.

73. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 6 févr 2018;2018(2):CD011123.

74. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. nov 2017;67(6):472-92.

75. Singh H, Nugent Z, Yu BN, Lix LM, Targownik LE, Bernstein CN. Higher Incidence of Clostridium difficile Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. août 2017;153(2):430-438.e2.

Guillaume FONT

76. Langan EA, Graetz V, Allerheiligen J, Zillikens D, Rupp J, Terheyden P. Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: an old disease in a new context. *The Lancet Oncology*. 1 janv 2020;21(1):e55-65.

## Annexes

	Grade 1 (mild)	Grade 2 (moderate)	Grade 3 (severe)	Grade 4 (life threatening)
Diarrhoea and Enterocolitis	<4 bowel actions per day over baseline; mild: supportive measures such as increasing oral fluid, anti-motility agents such as loperamide	4–6 bowel actions per day over baseline; moderate: withhold ICPI. As per Grade 1 if patient is well. If no improvement in 5 days, or if worsening of symptoms, commence steroids at a dose of 0.5–1 mg/kg per day of prednisolone (or IV equivalent) and continue until symptoms improve to G1. If no improvement occurs, manage as per G3. Steroids can be tapered over 2–4 weeks. Sigmoidoscopy and biopsy can be considered and may assist in determining the duration of steroid taper based on the macroscopic and microscopic inflammation evident	≥ 7 bowel actions per day over baseline; severe symptoms: admit patient to hospital for intravenous hydration and clinical observation as appropriate. Commence steroids at 1–2 mg/kg prednisolone or IV equivalent. If no improvement in 2–3 days, commence infliximab 5 mg/kg and continue steroids. Infliximab is contraindicated in patients with sepsis or a perforation. Sigmoidoscopy and biopsy recommended to exclude other causes. Once symptoms resolve to G1, taper steroids over minimum 1 month (up to 3 months for severe cases). Infliximab may be re-administered at 2 and 6 weeks if symptoms persist or recur. Dietician input recommended	Life threatening consequences, urgent intervention indicated: management as per G3. Involve gastroenterologist and surgeon in management. Permanently discontinue ICPI
Hepatitis	ALT/AST up to 3 times ULN: continue ICPI. Send viral serology looking for hepatitis A, B C and CMV and iron studies to look for underlying haemochromatosis. Advise against excessive alcohol intake	3 to 5 times ULN: withhold ICPI. Product information (Ipi, Nivo, Pembro) recommends initiation of steroids with prednisolone 1–2 mg/kg/day or IV equivalent. If patient is well, it is reasonable to re-check liver function every 2 days and initiate steroids if no improvement or worsening. Taper steroids over 4 weeks once liver function G1 or at baseline	5 to 20 times ULN: as per Grade 2 except that steroids should be initiated immediately. Ipilimumab should be permanently discontinued. Consider permanent discontinuation of anti-PD-1 drugs	>20 times ULN: as per Grade 3. Permanently discontinue ICPI
Rash	<10% BSA: symptomatic management with anti-histamines for pruritus and topical steroid cream for localised pruritus and rash; continue ICPI if responding or stable	10–30% BSA: if tolerable, as per G1; if intolerable, initiate systemic steroids (eg oral prednisolone 0.5–1 mg/kg daily with a 1–2 week wean) and delay treatment until G1 and steroids <10mg. If symptoms persist or recur consider skin biopsy and withholding drug	>30% BSA: obtain a skin biopsy and dermatology consult. Initiate systemic steroids with 1 mg/kg of prednisolone or IV equivalent, with a 4 week taper. Withhold treatment until G1	No formal definition. Management as per Grade 3. Permanently discontinue ICPI
Pneumonitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations; no intervention needed: delay drug administration. Consider steroids (e.g. prednisone 1 mg/kg/day PO or methylprednisolone 1 mg/kg/day IV). Follow-up: reassess management after 3 weeks: if completely resolved or non-drug related continue treatment. If worsens treat as grade 2 or 3/4	Symptomatic; medical intervention indicated; limits instrumental ADLs: delay drug administration. Consider hospitalisation, daily monitoring of symptoms. Steroids recommended (e.g. prednisone 1–2 mg/kg/day PO or methylprednisolone 1–2 mg/kg/day IV). Consider empiric antibiotics (if suspicious for concurrent infection). Follow-up: reassess management every 1–3 days. If improving taper steroids and continue treatment if symptoms resolve completely. If worsens treat as grade 3/4	Severe symptoms; limits self-care ADLs; oxygen indicated: discontinue drug administration. Hospitalisation. High dose steroids with methylprednisolone (e.g. 1 g/day IV). Add prophylactic antibiotics for opportunistic infections. Consider bronchoscopy with biopsy. Reassess management daily. If not improving after 48 h or worsening, administer additional immunosuppressive therapy (e.g. infliximab, mycophenolate, immunoglobulins). If improving, taper steroids. Discontinue treatment permanently	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (eg intubation): as per Grade 3. Intensive care support required
Thyroid dysfunction	Asymptomatic, no intervention needed: monitor only	Symptomatic or intervention indicated: for hypothyroidism, commence levothyroxine. For hyperthyroidism, seek endocrinology input, start propranolol or atenolol for symptoms; steroids or carbimazole may be indicated pending underlying mechanism	Severe symptoms: as per grade 2. Hospitalisation and specialist input are recommended. Initiate prednisolone 1–2 mg/kg or IV equivalent	Life threatening consequences: as per grade 3
Nephritis	Creatinine > 1–1.5 × baseline; proteinuria 1+, <1.0g/24 h: monitor renal function, promote hydration and cessation of nephrotoxic drugs	Creatinine > 1.5–3.0 × baseline; proteinuria 2+, 1.0–3.4 g/24 h: exclude non-immune causes, commence prednisolone 0.5–1 mg/kg. If worsens, manage as per grade 3 and discontinue ICPI	Creatinine > 3.0 × baseline; ≥ 3.5 g/24 h: initiate prednisolone 1–2 mg/kg or IV equivalent. Consider renal biopsy. Discontinue ICPI	Creatinine > 6.0 × ULN: as per G3

Annexe 1 : Prise en charge des EIII, tableau provenant de Spain *et al* (18)

▪ **Risque infectieux sous inhibiteur du checkpoint : une série de 10 cas et mise en place d'une stratégie de prévention**

Page :A115

G. Font, F. Vuotto, E. Desmedt, K. Faure, L. Mortier

▲ **Résumé** ▼ Plan  

**Résumé**

**Introduction**

L'utilisation des inhibiteurs du checkpoint immunitaire (ICI) n'est pas associée à un risque infectieux. Cependant, le recours à certains immunosuppresseurs (IS) comme pour le traitement d'effets indésirables immuno-induits (IrAE), peut mener à l'apparition d'infections graves ou de l'immunodéprimé (ID), pouvant mimer l'IrAE initial. Nous rapportons 10 cas de patients atteints de mélanome, traités par ICI, ayant présentés une infection grave.

**Matériel et méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique avec inclusion de patients ayant présenté un épisode infectieux grave ou de l'ID lors d'un traitement par ICI pour mélanome stade III à IV. Le recueil a été réalisé sur une période allant de 2011 à 2019. Ont été exclus les infections pour lesquelles une étiologie autre que liée à l'IS était retrouvée.

**Résultats**

Douze épisodes infectieux graves ont été rapportés chez 10 patients (1 à 2 infections par patient), comprenant : 5 maladies à CMV (4 colites, 1 pneumonie), 2 colites à C. difficile, 1 pneumocystose, 1 endocardite infectieuse, 1 aspergillose, 1 choc septique sur abcès anal et 1 zona grave (**Annexe B**). Au total, 14 IrAE (1 à 2 IrAE par patient) de grade 3 à 4 sont survenus : 8 colites, 2 thrombopénies, 2 hépatites, 1 néphrite, 1 pancréatite. Tous ont bénéficié d'un traitement par corticostéroïdes (Cs). Deux patients ont bénéficié de bolus de Cs et 2 patients d'un traitement par anti-TNFα. Le délai médian d'apparition de l'IrAE était de 10,5 semaines [3-22]. Les premiers symptômes infectieux survenaient dans un délai médian de 6 semaines après l'introduction des IS [1-13]. Chez 2 patients, les symptômes de l'IrAE et de l'infection étaient identiques et se chevauchaient dans le temps (colite). Le diagnostic infectieux était posé dans un délai médian de 10 jours [2-30] après le début des symptômes. Aucun décès n'est survenu des suites d'une infection.

**Discussion**

Les infections graves ou de l'ID sous ICI restent rare et principalement dues à l'administration d'IS pour des IrAE. La symptomatologie de ces infections peut parfois chevaucher ou ressembler à la symptomatologie d'IrAE (colite, pneumopathie) rendant leur diagnostic difficile. Cette similitude clinique doit faire éliminer le diagnostic infectieux avant le recours aux IS. Leur délai d'apparition vis-à-vis de l'IS semble également précoce (6 semaines). Par ailleurs, l'apparition d'une nouvelle symptomatologie ou la persistance de celle de l'IrAE initial doivent faire éliminer une complication infectieuse avant toute escalade d'IS. Ces observations ont mené à la mise en place de mesures spécifiques dans notre centre pour les patients relevant d'un traitement par ICI avec la réalisation systématique d'un bilan infectieux lors de la mise sous IS, une formation médicale chaque semestre et la rédaction/diffusion d'un livret d'aide à la prise en charge.

Le texte complet de cet article est disponible en PDF.

Mots clés : Immunodéprimé, Infections sévères, Inhibiteur du checkpoint, Mélanome métastatique

**Annexe 2 : abstract présenté au journées dermatologique parisienne 2020**

**AUTEUR(E) : Nom :** FONT

**Prénom :** Guillaume

**Date de soutenance :** 22 octobre 2021

**Titre de la thèse :** Evènements infectieux sévères survenant sous inhibiteurs de checkpoint chez des patients atteints de mélanome avancé ou métastatique: série de cas et mise en place d'un protocole de prévention local.

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Médecine

**DES + spécialité :** Dermatologie et vénérologie

**Mots-clés :** Infection opportuniste, Infections sévères, Inhibiteur du checkpoint immunitaire, Mélanome métastatique

**Résumé :**

Introduction : L'utilisation des inhibiteurs du checkpoint immunitaire n'est pas associée à un risque infectieux. Cependant, le recours à certains immunosuppresseurs comme pour le traitement d'effets indésirables immuno-induits (EIII), peut mener à l'apparition d'infections graves ou opportunistes, pouvant mimer des EIII. Nous rapportons 16 cas de patients atteints de mélanome, traités par inhibiteurs du checkpoint immunitaire, ayant présentés une infection grave.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur 2 centres. Ont été inclus des patients ayant présenté un épisode infectieux grave (hospitalisation) lors d'un traitement par inhibiteurs du checkpoint immunitaire pour un mélanome de stade III à IV. Le recueil a été réalisé sur une période allant de 2011 à 2020.

Résultats : Sur 967 patients ayant bénéficié d'un traitement par inhibiteurs du checkpoint, 16 (1,6%) ont présenté un total de 19 infections graves. L'âge médian était de 66 ans. Douze patients (75%) ont présenté 16 EIII tous graves. Le recours aux corticostéroïdes était systématique en cas d'EIII et pouvait être associée à d'autres immunosuppresseurs (anti-TNF $\alpha$ , rituximab, tacrolimus). Sur les 19 infections, 8 (42%) étaient des infections opportunistes comprenant 5 maladies à CMV, une pneumocystose, une aspergillose pulmonaire invasive, une tuberculose ganglionnaire. On notait également 4 colites à clostridium difficile, 4 endocardites infectieuses et 3 sepsis bactériens. Le délai médian entre symptômes infectieux et le diagnostic était de 8 jours. Aucune caractéristique clinique n'était associée à la survenue d'infection spécifique.

Conclusion : Cette étude montre une incidence faible des infections graves lors de traitement par inhibiteurs du checkpoint immunitaire. Nous avons montré une proportion élevée de recours aux immunosuppresseurs ainsi que d'infections opportunistes parmi ces infections. Ce travail nous a amené à mettre en place un protocole de prévention local de ce risque infectieux.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr Laurent MORTIER

**Assesseurs :** Pr Karine FAURE, Pr Arnaud SCHERPEREEL, Dr Guillaume LEFEVRE

**Directeur de thèse :** Fanny VUOTTO