

# Complications rhumatologiques des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Drs ILIAS LAZAROU<sup>a</sup> et EUGENIO FERNANDEZ<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 504-7

La prise en charge de certains cancers a été révolutionnée par l'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Leurs utilisation et indications augmentent en parallèle de la reconnaissance de leurs effets secondaires. Parmi les effets indésirables immunomédiés (*immune-related adverse events* – irAE) rhumatologiques, arthrites, myosites et vasculites sont les plus fréquents. Les irAE rhumatologiques peuvent survenir tardivement – même après l'arrêt de l'immunothérapie – et se chroniciser. Dans cet article, nous reprenons les principes de l'immunothérapie, les manifestations ainsi que la prise en charge des irAE rhumatologiques les plus fréquents et discutons brièvement le sujet de l'immunothérapie chez le patient avec maladie auto-immune préexistante.

## Rheumatological complications of immune checkpoint inhibitor therapy

Cancer management has been revolutionised by immune checkpoint inhibitors. Their use and indications increase in parallel with the recognition of their various side effects. Arthritis, myositis, and vasculitis are among the most common rheumatologic immune-related adverse events (irAE) of immunotherapy. Rheumatologic irAEs can be of late onset, occur even after the cessation of the culprit drug and persist into time. In this article we discuss the principles of cancer immunotherapy, clinical manifestations and management of the most common rheumatologic irAEs, and aspects of immune checkpoint inhibitors therapy in patients with pre-existing autoimmune disease.

## INTRODUCTION: DEUX CAS CLINIQUES

### Cas clinique 1

Une patiente de 67 ans est traitée par deux cycles d'ipilimumab et de nivolumab pour un mélanome métastatique. Trois mois après le début du traitement, elle est hospitalisée pour une hépatite induite par l'immunothérapie. Durant l'hospitalisation, elle rapporte une faiblesse musculaire proximale, qui

progressive rapidement avec élévation marquée des CK et un érythème en châle. Les autoanticorps (bloc myosite) reviennent négatifs et la patiente reçoit un traitement par corticoïdes IV à hautes doses, associé à des immunoglobulines IV ainsi que du mycophénolate mofétil. L'immunothérapie est arrêtée définitivement.

### Cas clinique 2

Une patiente de 74 ans traitée par ipilimumab pour un mélanome multimétastatique consulte pour une polyarthrite symétrique des mains. Les investigations immunologiques reviennent négatives et, au vu de la persistance des symptômes malgré les AINS puis les corticoïdes, la patiente est mise au bénéfice d'un traitement de méthotrexate pendant 12 mois, qui permet de mettre l'arthrite en rémission.

## RÔLE ANTITUMORAL DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

En 2004, Schreiber introduit le concept d'immunoédition décrivant le rôle du système immunitaire dans le développement et l'évolution des cancers.<sup>1</sup> Ce modèle comprend trois étapes: la première, au cours de laquelle certaines cellules cancéreuses sont détectées et détruites par les lymphocytes T (LyT) CD8, est appelée élimination. La deuxième, l'équilibre, décrit une phase dans laquelle le système immunitaire contient l'évolution de certains clones tumoraux sans pouvoir les éradiquer. La dernière, l'échappement, se caractérise par la capacité des cellules cancéreuses à développer des mécanismes leur permettant de se soustraire à la réponse immunitaire, entraînant ainsi la progression de la tumeur. L'un de ces mécanismes est la surexpression par les cellules tumorales de protéines de surface (points de contrôle immunitaires) inhibitrices telles que la PD-L1 (*protein death 1 ligand*) qui induisent l'épuisement de la réponse des LyT.

## PRINCIPES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ANTITUMORALE

Ces dernières années, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (IPCI) tels que les anti-PD-1/PD-L1 et les anti-CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), ont démontré des bénéfices de survie dans un nombre croissant d'indications. Actuellement, ces médicaments sont principalement utilisés dans les cancers du poumon, le mélanome, le cancer du rein à cellules claires et les carcinomes urothéliaux (**figure 1** et **tableau 1**).

<sup>a</sup>Service de rhumatologie, Département de médecine, HUG, Avenue de Beau-Séjour 26, 1206 Genève, <sup>b</sup>Service d'oncologie, Département d'oncologie, HUG, 1211 Genève 14  
ilias.lazarou@hcuge.ch

Les anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab et trémélimumab) agissent lors de la phase d'activation des LyT CD8 par les cellules présentatrices d'antigènes. Ils bloquent l'interaction de la protéine CTLA-4 avec son ligand et favorisent ainsi l'activation des LyT.

Les anticorps anti-PD-1/PD-L1 interviennent lors de l'interaction entre le LyT et la cellule tumorale. En inhibant l'interaction entre le récepteur PD-1 du LyT et son ligand PD-L1 exprimé par la cellule cancéreuse, ils empêchent l'inhibition de la réponse immunitaire.

### EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOMÉDIÉS

L'utilisation en clinique des IPCI s'est accompagnée de l'émergence d'un spectre d'effets indésirables différent de ceux connus avec les autres traitements oncologiques. Les effets indésirables immunomédiés (*immune-related adverse events*: irAE) se caractérisent par une infiltration de cellules inflammatoires pouvant virtuellement toucher tous les tissus et une latence d'apparition pouvant aller de plusieurs semaines à des années après l'introduction d'un traitement par IPCI. Environ 50% des patients traités par un anti-PD-1 présentent un irAE, dont 4% classés comme sévères et 3% nécessitant l'interruption du traitement.<sup>2</sup> L'association d'un anti-CTLA-4 et d'un anti-PD-1 s'accompagne d'un taux d'irAE de 88%, dont

la moitié est classée comme sévère, et d'un taux d'arrêt du traitement de 28%.<sup>3</sup> Les organes les plus fréquemment atteints sont la peau, le côlon, le foie, le poumon, la thyroïde et les autres glandes endocrines.<sup>4</sup>

### EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOMÉDIÉS RHUMATOLOGIQUES

Les effets indésirables immunomédiés rhumatologiques ne sont pas limités à l'arthrite, mais comprennent également des syndromes polymyalgiques, des myosites, des vasculites, des sarcoïdoses, des syndromes secs et des lésions osseuses. Bien que ces irAE ne soient ni les plus fréquents ni les plus représentés dans la littérature, leur importance n'est pas à négliger en raison de l'altération de la qualité de vie qu'ils induisent, des difficultés diagnostiques et des formes sévères rares pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

#### Arthrites

L'incidence des arthrites est estimée à 5-8%.<sup>3,5,6</sup> Les rhumatismes inflammatoires induits par les IPCI peuvent survenir tardivement, jusqu'à 2 ans après l'immunothérapie et se chroniciser.<sup>7</sup> Les rhumatismes inflammatoires induits par les IPCI se différencient de leurs homologues idiopathiques par un taux de séronégativité plus important, un ratio homme-femme équilibré, des atteintes enthésitiques et ténosynoviales plus fréquentes et une nécessité d'utiliser des doses de corticoïdes plus élevées.<sup>8</sup>

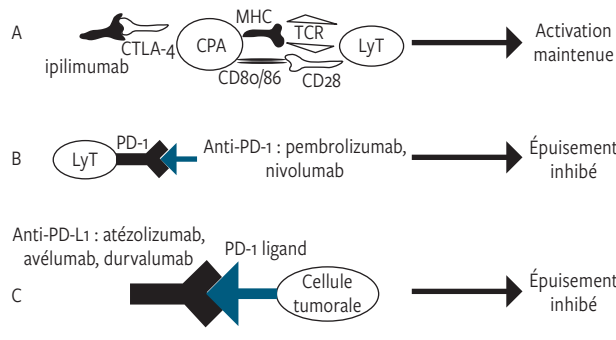
La présentation clinique ressemble souvent à une poly-myalgie rhumatique, avec une atteinte prédominante au niveau des ceintures scapulaire et pelvienne, mais peut également être périphérique et ressembler à une polyarthrite rhumatoïde avec une atteinte symétrique des mains et éventuellement des tendons.

Des manifestations plus «spondyloarthropathiques» avec mono- ou oligoarthrites prédominantes aux membres inférieurs, principalement les genoux, peuvent survenir. De même, des vrais rhumatismes psoriasiques et des syndromes réactionnels avec urétrite et conjonctivite sont décrits. Des cas d'atteinte axiale avec des arthrites costovertébrales ont également été observés.<sup>9</sup> Certains auteurs reconnaissent un groupe de patients sans synovites mais avec des douleurs inflammatoires invalidantes et une ostéophytose progressive, qui répondraient bien à des petites doses de corticoïdes et aux antimalariques.<sup>8,10,11</sup>

Une étude rétrospective et monocentrique portant sur 30 patients conclut que le *pattern* de l'atteinte articulaire dépendrait du traitement reçu.<sup>12</sup> Les patients sous monothérapie par anti-PD-1/PD-L1 tendraient à avoir une atteinte plus périphérique des petites articulations. En revanche, les patients sous combinaison d'IPCI auraient plus souvent une clinique d'arthrite réactionnelle avec atteinte des genoux et élévation de la CRP. Cependant, le petit nombre des patients, les biais de sélection (exclusion des cas les plus légers gérés en oncologie) et les traitements immunosuppresseurs concomitants ayant pu modifier le phénotype rhumatologique ne permettent pas pour le moment de conclusion définitive.

**FIG 1 Mécanisme d'action de l'immunothérapie**

LyT: lymphocytes T.  
A: l'anti-CTLA-4 ipilimumab bloque les signaux inhibiteurs induits par la voie CTLA-4 sur la cellule T, entretenant ainsi son activation. B: les anti-PD-1 empêchent l'épuisement des lymphocytes T en bloquant leur récepteur PD-1. C: les anti-PD-L1 agissent sur le ligand PD-L1 exprimé sur les cellules tumorales.



**TABLEAU 1 Liste des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires commercialisés en Suisse**

Mécanisme	Principe actif	Nom commercial
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	Yervoy
Anti-PD-1	Pembrolizumab	Keytruda
	Nivolumab	Opdivo
Anti-PD-L1	Atézolizumab	Tecentriq
	Avélumab	Bavencio
	Durvalumab	Imfinzi

## Myosites

Les myosites sont rares (<1%) mais souvent sévères et peuvent mener au décès, surtout en cas d'association avec une atteinte cardiaque ou une myasthénie. Elles surviennent généralement dans les 2 mois du début du traitement et se caractérisent par l'apparition d'une faiblesse proximale rapidement progressive et d'une élévation des enzymes musculaires sans auto-anticorps. Touat et coll.<sup>13</sup> ont répertorié 10 cas de myosites induites par les IPCI, la majorité anti-PD-1/PD-L1. L'élévation des enzymes musculaires était importante et l'atteinte oculomotrice fréquente (7/10). L'aspect histologique était caractérisé par une myosite nécrosante sévère avec un infiltrat macrophagique et lymphocytaire. Le diagnostic peut être difficile et retardé en raison de l'attribution des symptômes au déconditionnement qui résulte de la maladie oncologique.

## Vasculites

Cet effet indésirable immunomédié est rare. En 2018, une revue systématique identifie 20 cas de vasculites associées à un traitement par IPCI.<sup>14</sup> Bien que les vaisseaux de tout calibre puissent être atteints, une prédominance d'artérite gigantoocellulaire et/ou d'aortite est observée. Des vasculites du système nerveux ainsi que des vasculites isolées d'organe ont également été décrites. Elles ont été rapportées jusqu'à 18 mois après le début des IPCI mais aussi précocement après 1 semaine.

## Autres irAE rhumatologiques

Les syndromes secs, parfois sévères, à survenue soudaine et prédominance buccale, ne sont pas rares et le pathotype des cas sélectionnés biopsiés semble être différent que celui du syndrome de Sjögren classique avec un infiltrat lymphocytaire T.<sup>15</sup> Les sarcoïdoses induites sont essentiellement pulmonaires et ganglionnaires.<sup>16</sup> L'atteinte osseuse est également décrite sous forme de fractures vertébrales (même multiples) ou de lésions lytiques progressives non métastatiques.<sup>17</sup> Enfin, les sclérodermies, fasciites à éosinophiles et ischémies digitales sont de l'ordre des cas rapportés ou séries.

## PRISE EN CHARGE DES IRAE RHUMATOLOGIQUES

Des recommandations européennes et américaines ont été publiées<sup>18-20</sup> et celles de l'EULAR, présentées en 2019, ont été soumises. Ces dernières relèvent l'importance d'une collaboration entre rhumatologues et oncologues afin de préciser le diagnostic, soulager les symptômes et définir le traitement approprié.

Du point de vue thérapeutique, la prise en charge est adaptée au syndrome spécifique (**tableau 2**) et la sévérité des symptômes selon le système de gradation CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Pour les toxicités légères à modérées (grade I-II), une analgésie par paracétamol et AINS sans interruption du traitement IPCI est recommandée. Concernant les effets indésirables sévères (grade III-IV), l'introduction d'une corticothérapie per os ou intraveineuse associée à l'interruption des IPCI est indiquée. En cas d'absence d'amélioration des symptômes sous hautes doses de corticoïdes, l'introduction de csDMARD (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug*) ou bDMARD (DMARD biologiques) est préconisée. Lors d'effets indésirables sévères mettant en jeu le pronostic vital du patient, l'indication à une plasmaphérese, à un traitement par immunoglobulines intraveineuses ou enfin immunosuppresseurs devra se discuter de façon pluridisciplinaire.

## MALADIE AUTOIMMUNE ET IMMUNOTHÉRAPIE

Les IPCI pouvant modifier de façon majeure le pronostic de certaines pathologies oncologiques métastatiques, une maladie autoimmune préexistante n'est pas une contre-indication formelle à leur utilisation qui doit se discuter au cas par cas. Des données rétrospectives montrent une exacerbation chez 50 à 75% des patients, la plupart traités par des stéroïdes et ne nécessitant pas l'interruption du traitement oncologique. Un suivi rhumatologique assidu est nécessaire afin d'identifier précocement l'apparition d'un effet secondaire et assurer leur prise en charge.

En ce qui concerne les effets des différents traitements rhumatologiques sur l'immunothérapie, conceptuellement,

**TABLEAU 2** Prise en charge des arthrites induites par l'immunothérapie

Recommandations de l'ASCO et de l'ESMO.

ASCO: American Society of Clinical Oncology. IPCI: inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. DMARD, antirhumatismeaux modificateurs de la maladie. ESMO, European Society for Medical Oncology. IA: intra-articulaire. LEF: léflunomide. MTX: méthotrexate. SITC: Society for Immunotherapy of Cancer. SSZ: sulfasalazine. iTNF, inhibiteurs du TNF.

Grade	ESMO	SITC	ASCO
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paracétamol + ibuprofène</li> <li>Poursuivre IPCI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AINS pendant 4 à 6 semaines</li> <li>Prednisone 10 à 20 mg/j PO x 2 à 4 semaines ou IA</li> <li>Poursuivre IPCI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paracétamol + AINS</li> <li>Poursuivre IPCI</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antalgie + diclofénac/naproxène/étoricoxib</li> <li>Si besoin: prednisone 10-20 mg/j PO ou IA</li> <li>Suspendre IPCI</li> <li>Envisager consultation rhumatologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Envisager de suspendre IPCI</li> <li>Envisager consultation rhumatologique</li> <li>Prednisone 20 mg/j PO pendant 2 à 4 semaines (à majorer à 1 mg/kg/j si inefficace)</li> <li>Si amélioration: sevrage progressif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre IPCI</li> <li>Prednisone 10 à 20 mg/j PO ou IA</li> <li>Envisager consultation rhumatologique</li> <li>DMARD après 3 mois si prednisone ≥ 10 mg/j PO</li> </ul>
≥3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednisone 0,5-1 mg/kg/j PO</li> <li>Suspendre IPCI</li> <li>Si pas d'amélioration en 4 semaines: envisager consultation rhumatologique ± iTNF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre IPCI</li> <li>Consultation de rhumatologie</li> <li>Prednisone 1 mg/kg/j PO pour 2-4 semaines</li> <li>Considérer DMARD (MTX, SSZ, LEF, iTNF)</li> <li>Arrêt IPCI si pas d'amélioration dans 4 à 6 semaines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre IPCI</li> <li>Prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j PO</li> <li>Envisager consultation rhumatologique</li> <li>Après 4 semaines ajouter DMARD (MTX, LEF, iTNF, anti-IL-6)</li> </ul>

l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et les corticoïdes à petite dose ne semblent pas délétères, bien que des données in vitro suggèrent un effet inhibiteur – bien que réversible – de la dexaméthasone sur les LyT comparée à l'infliximab.<sup>21</sup> Les données pour le méthotrexate sont moins claires, alors que les inhibiteurs du TNF font partie de l'algorithme oncologique de prise en charge de plusieurs irAE, de même que l'anti-IL-6R tocilizumab pour les arthrites et syndromes polymyalgiques.<sup>18</sup> Au vu de son mécanisme d'action et des alternatives disponibles, l'abatacept n'est pas le premier choix pour le traitement des irAE rhumatologiques surtout dans le contexte d'un traitement par ipilimumab, bien qu'il existe une publication rapportant son utilisation pour une myocardite réfractaire.<sup>22</sup> Les inhibiteurs de JAK n'ont pas été étudiés. Enfin, les quelques données sur les anti-IL-17 sont contradictoires.<sup>23,24</sup>

## CONCLUSION

La prise en charge des effets indésirables rhumatologiques immunomédiés ainsi que des patients atteints d'une maladie

autoimmune nécessite une collaboration étroite entre le rhumatologue et l'oncologue afin d'assurer un diagnostic précoce et de définir une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les effets indésirables immunomédiés rhumatologiques (Rh-irAE) de l'immunothérapie, surtout les arthrites, sont fréquents, leur phénotype souvent pas classique et leur prise en charge non spécifique
- Le diagnostic différentiel des Rh-irAE est large et comprend la maladie oncologique de base, les infections, les effets secondaires médicamenteux et d'autres irAE
- Une maladie autoimmune préexistante n'est pas une contre-indication absolue à l'immunothérapie

1 Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004;21:137-48.

2 Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol* 2015;33:2092-9.

3 Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* 2017;58:70-6.

4 Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.

5 Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, 3rd, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res* 2017;69:1751-63.

6 Lidar M, Giat E, Garelick D, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmunity Rev* 2018;17:284-9.

7 Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after

immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis* 2020;79:332-8.

8 \*\*Jamal S, Hudson M, Fifi-Mah A, Ye C. Immune-related Adverse Events Associated with Cancer Immunotherapy: A Review for the Practicing Rheumatologist. *J Rheumatol* 2020;47:166-75.

9 Feist J, Murray A, Skapenko A, Schulze-Koops H. A Rare Side Effect of Checkpoint Inhibitor Therapy-Nivolumab-Induced Axial Polyarthritides of the Facet and Costovertebral Joints. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1823.

10 Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, et al. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67:175-82.

11 Mooradian MJ, Nasrallah M, Gainor JF, et al. Musculoskeletal rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: A single center experience. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:1127-32.

12 Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:553-7.

13 Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al.

Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018;91:e985-e94.

14 Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol* 2018;37:2579-84.

15 Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, et al. Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Oncologist* 2019;24:1259-69.

16 Reuss JE, Kunk PR, Stowman AM, Gru AA, Slingluff CL, Gaughan EM. Sarcoidosis in the setting of combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy: a case report & review of the literature. *J Immunother Cancer* 2016;4:94.

17 Moseley KF, Naidoo J, Bingham CO, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors affecting the skeleton: a seminal case series. *J Immunother Cancer* 2018;6:104.

18 \*Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-68.

19 Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immuno-

therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv119-iv42.

20 Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95.

21 Draghi A, Borch TH, Radic HD, et al. Differential effects of corticosteroids and anti-TNF on tumor-specific immune responses: implications for the management of irAEs. *Int J Cancer* 2019;145:1408-13.

22 Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:2377-9.

23 Eshfahani K, Miller WH. Reversal of Autoimmune Toxicity and Loss of Tumor Response by Interleukin-17 Blockade. *N Engl J Med* 2017;376:1989-91.

24 Johnson D, Patel AB, Uemura MI, et al. IL17A Blockade Successfully Treated Psoriasisiform Dermatologic Toxicity from Immunotherapy. *Cancer Immunol Res* 2019;7:860-5.

\* à lire

\*\* à lire absolument