

Toxicité des immunothérapies en rhumatologie

Rheumatic immune-related adverse events

M. Kostine*

RÉSUMÉ

Loin d'être au premier plan, la toxicité rhumatologique des immunothérapies concerne pourtant entre 5 et 10 % des patients. La physiopathologie de ces rhumatismes induits est incertaine, et diffère probablement de nos rhumatismes inflammatoires ou maladies auto-immunes classiques par leur évolution, la prédominance masculine et l'absence fréquente d'autoanticorps. Leur prise en charge nécessite une collaboration étroite entre l'oncologue, le rhumatologue et le patient, afin de soulager rapidement le patient, de préserver la qualité de vie et de maintenir l'efficacité antitumorale. Pour cela, la corticothérapie et si besoin d'autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs seront utilisés.

Mots-clés: Toxicité rhumatologique – Immunothérapie – Inhibiteurs de *checkpoint* immunologique.

SUMMARY

While described rather rarely in randomised clinical trials, rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events (irAEs) are observed in about 5-10% of cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors (ICI). Underlying immunopathogenic mechanisms remain unclear, and rheumatic irAEs differ from our classical rheumatic or auto-immune diseases owing to different outcomes, the male predominance and the lack of autoantibodies. Strong collaboration between the referring oncologist, the rheumatologist and the patient is the cornerstone of rheumatic irAEs management to relieve symptoms to an acceptable level and to maintain both quality of life and effective tumour response. Treatment of rheumatic irAEs often requires immunosuppression with glucocorticoids, which are sometimes administered with conventional synthetic or biologic disease-modifying drugs.

Keywords: Rheumatic immune-related adverse events – Immunotherapy – Immune checkpoint inhibitors.

Données des essais cliniques

Lorsque l'on regarde les données de tolérance des inhibiteurs de *checkpoint* immunologique (IPCI) issues des essais cliniques, les manifestations rhumatologiques sont peu souvent rapportées, même en cherchant dans les *supplementary data*. Cela s'explique par le fait que certaines études ne rapportent que les toxicités sévères (grade CTCAE ≥ 3) ou fréquentes ($\geq 10\%$), et peut-être par l'absence de prise en compte des manifestations musculosquelettiques en tant qu'organe à part entière comme le poumon, le foie, la peau, etc. Quand elles sont décrites, on retrouve des cas d'arthralgie, d'arthrite, de myalgie, de myosite, de syndrome sec et de rachialgie. Une revue de la littérature avait ainsi évalué l'incidence des arthralgies entre 1 et 43 %, et celle des myalgies entre 2 et 20 % dans les essais cliniques [1]. L'incidence des arthrites était rapportée seulement dans 5 études, et était de 1 à 7 %.

Ce que l'on voit en "vraie vie"

C'est avec l'arrivée des anti-PD-1 que les publications rapportant des manifestations rhumatologiques immuno-médiées se sont multipliées [2]. Selon les données de plusieurs séries, rétrospectives et prospectives, leur prévalence varie de 1,5 à 22,0 %.

Atteinte articulaire

On observe principalement des tableaux cliniques de polyarthrite et de pseudopolyarthrite rhizomélisque, mais le spectre des atteintes articulaires décrites comprend aussi des arthralgies, des mono- ou oligoarthrites, des rhumatismes psoriasiques, des syndromes RS3PE (*Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema*, ou polyarthrite oedémateuse), des ténosynovites, des enthésites, des atteintes non inflammatoires et de l'arthrose [3-5]. Le délai d'apparition

* Service de rhumatologie, CHU de Bordeaux.

DOSSIER

est très variable : de quelques jours après la 1^{re} administration à parfois plusieurs mois après le début du traitement.

Les articulations le plus souvent atteintes sont les épaules, les métacarpophalangiennes (MCP) et interphalangiennes proximales, suivies des genoux et poignets. Les hanches, coudes, chevilles et pieds peuvent aussi être affectés mais plus rarement (*figure A*).

Environ 2/3 des patients présentent un syndrome inflammatoire biologique, en revanche le bilan auto-immun est très souvent négatif ou retrouve une positivité isolée des antinoyaux > 1/160, sans spécificité. La présence de facteurs rhumatoïdes et/ou d'anticorps anti-CCP est rapportée chez seulement quelques patients, parfois retrouvés avant la mise sous IPCI traduisant dans ces derniers cas une auto-immunité asymptomatique préexistante.

Atteinte musculaire

Plusieurs cas de myosite ont été rapportés, pouvant mettre en jeu le pronostic vital [6]. La présentation clinique est habituellement celle de douleurs rhizoméliques (touchant la ceinture scapulaire et pelvienne) avec déficit proximal, de début brutal, pouvant mimer une pseudopolyarthrite rhizomélique (*figure B*). Certains patients peuvent avoir une atteinte axiale, notamment au niveau cervical, avec un syndrome de la tête tombante. Des troubles oculomoteurs (diplopie, ptôsis) sont également fréquemment retrouvés. Une dyspnée, des palpitations, une douleur thoracique ou une syncope

doivent alerter sur une possible atteinte myocardique associée, complication probablement sous-diagnostiquée initialement et dont la mortalité est proche de 50 %. De ce fait, une évaluation cardiaque doit être systématiquement réalisée devant toute suspicion de myosite, avec au minimum un dosage de la troponine I et un électrocardiogramme complétés si besoin par une IRM cardiaque. Enfin, la présence d'une détresse respiratoire et/ou de signes bulbaires (dysphagie, dysarthrie, dysphonie) peut être liée à la myosite en soi ou traduire une myasthénie associée, retrouvée chez environ 15 % des patients. Des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine sont d'ailleurs souvent retrouvés chez ces patients, parfois présents avant l'instauration de l'IPCI.

Une élévation importante des CK est observée chez la quasi-totalité des patients atteints de myosite, avec une médiane de 2650 UI/L (de 335 à 20 270 UI/L), alors que les enzymes musculaires sont souvent normales en cas de myalgies isolées. Sur le plan immunologique, là aussi la recherche d'autoanticorps est généralement négative, à l'exception de quelques cas. L'électromyogramme montre fréquemment une atteinte myogène et l'IRM objective l'inflammation musculaire. La biopsie, souvent réalisée, révèle un infiltrat inflammatoire et une nécrose variable. Des fasciites ont aussi été décrites, mais elles apparaissent plus tardivement, parfois après de nombreux mois de traitement.

Atteinte systémique

Des syndromes secs sont décrits sous IPCI, les patients présentant principalement une sécheresse buccale (environ 80 %) et moins fréquemment oculaire (environ 50 %). Là encore, le bilan immunologique est rarement parlant, mais des antinoyaux, anti-SSA et/ou SSB et/ou facteurs rhumatoïdes sont retrouvés chez quelques patients. La biopsie des glandes salivaires accessoires retrouve un infiltrat lymphocytaire plutôt de type T, ce qui souligne la différence avec le syndrome de Gougerot-Sjögren classique où il s'agit d'une majorité de lymphocytes B CD20+ [7].

Certains patients développent une sclérodémie ou une sclérodémie-like [8]. L'atteinte cutanée fibrosante est toujours présente, mais seul 1 cas a été décrit avec un syndrome de Raynaud associé. Le bilan immunologique ne retrouve pas d'autoanticorps spécifiques.

Des lupus érythémateux cutanés subaigus avec atteinte cutanée caractéristique au niveau du tronc, du décolleté et/ou des membres ont été rapportés, mais aussi des lupus systémiques avec des taux élevés d'anticorps antinoyaux et positivité des anti-ADN, anti-SSA et/ou SSB [9].

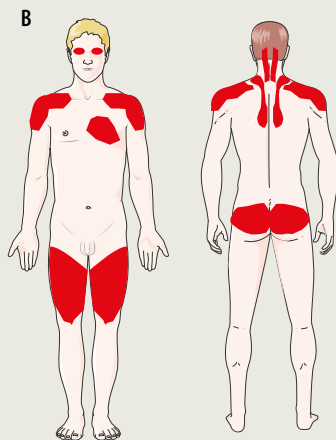
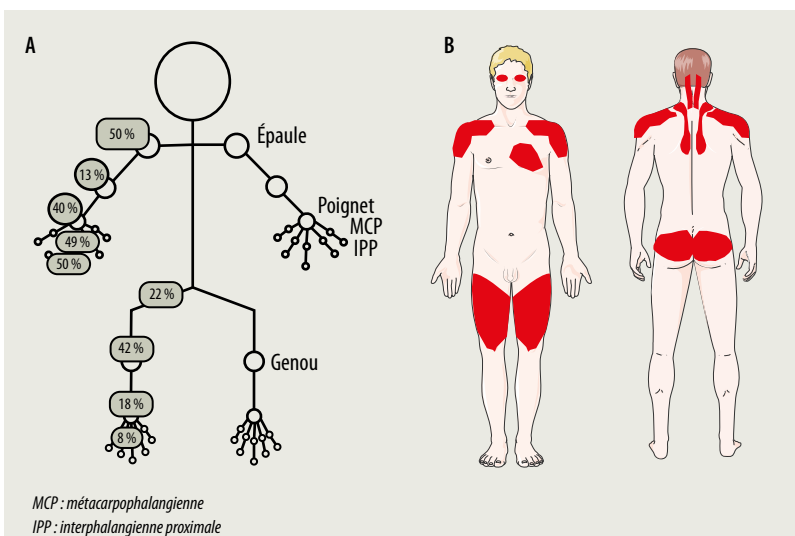


Figure. Distribution de l'atteinte articulaire (A) et musculaire (B) observée sous inhibiteurs de *checkpoint* immunologique.

De plus en plus de cas de vascularite sont rapportés sous IPCI, avec des manifestations cliniques très variées: arthralgies, myalgies, purpura, nécrose (doigts), fièvre, fatigue et douleur abdominale [10]. Un syndrome inflammatoire est retrouvé chez 1/3 des patients. La recherche d'anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA), d'antinoyaux, de facteurs rhumatoïdes et de cryoglobuline est souvent demandée mais rarement positive. Lorsqu'elle est possible, une biopsie est réalisée (par exemple, peau, artère temporale), et est quasi toujours contributive pour le diagnostic.

Diagnostiques différentiels

Dans un contexte de cancer avancé, une lésion métastatique doit toujours être considérée comme le diagnostic différentiel d'un effet indésirable rhumatologique lié à l'immunité (et autre d'ailleurs), notamment en cas d'atteinte très localisée et/ou en l'absence de réponse à un traitement adapté.

Parfois, la manifestation rhumatologique est plutôt de nature mécanique, ou du moins le lien avec l'IPCI n'est pas évident, comme, par exemple, une simple tendinite d'épaule ou une douleur rachidienne.

Enfin, dans les cancers pulmonaires, l'apparition sous IPCI d'un syndrome paranéoplasique de type ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (syndrome de Pierre-Marie et Foix) qui n'était pas présent ou du moins non symptomatique au diagnostic a été notée [11]. Les patients présentent ainsi un hippocratisme digital, un tableau de polyarthrite (liquide mécanique si une ponction est réalisée), et les radiographies objectivent une périostite. Malheureusement, cette manifestation s'accompagne souvent d'une progression tumorale dans les semaines ou les mois suivants.

Quelle prise en charge ?

Comme pour les autres effets indésirables observés sous IPCI, la principale difficulté est que nous ne disposons pas d'études randomisées pour la gestion des manifestations rhumatologiques immunomédiées. C'est un certain défi puisqu'il faut contrôler la toxicité immunologique sans perdre l'efficacité antitumorale. Pour cela, la collaboration entre l'oncologue référent, le rhumatologue ou l'interniste et le patient est essentielle. Aujourd'hui, la prise en charge de ces effets indésirables immunomédiés s'appuie beaucoup sur la classification CTCAE, qui permet de standardiser la stratégie thérapeutique, notamment dans les essais cliniques. Il existe

actuellement 3 recommandations internationales pour leur gestion :

- ✓ celles de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) [12];
- ✓ celles de la SITC (Society for Immunotherapy of Cancer) [13];
- ✓ celles de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) [14].

Le **tableau I** résume les recommandations actuelles de ces 3 sociétés savantes sur la prise en charge d'arthrites immunomédiées sous IPCI.

Si la classification CTCAE est une routine pour les oncologues, les rhumatologues ne sont pas du tout familiers de cette façon de raisonner. C'est pourquoi la majorité des rhumatologues prenant en charge des manifestations rhumatologiques immunomédiées n'appliquent probablement pas ces recommandations. En effet, prenons l'exemple d'une pseudopolyarthrite rhizomélisque avec une symptomatologie douloureuse inflammatoire intense et un retentissement fonctionnel majeur, de ce fait très invalidante et donc rapidement considérée comme un grade 2, voire 3 qui pourrait faire suspendre le traitement oncologique, alors que la situation serait contrôlée rapidement par une corticothérapie de l'ordre de 15 mg/j permettant la poursuite de l'IPCI. À l'inverse, une myosite peu symptomatique peut être étiquetée de grade 1 ou 2 avec une thérapeutique limitée, alors que le pronostic vital est possiblement engagé.

Aussi, une consultation rhumatologique est actuellement recommandée à partir du grade 2, alors que souvent une corticothérapie a déjà été débutée et complique l'évaluation. Certains rhumatologues préfèrent voir ces patients plus précocement dès qu'il existe des manifestations musculosquelettiques, afin d'avoir une évaluation clinique et paraclinique sans corticoïdes importante pour le diagnostic, et qui évite parfois une corticothérapie systémique non indiquée (problèmes mécaniques, gestes locaux privilégiés, etc). Bien entendu, cela dépend du délai pour obtenir une consultation en rhumatologie, si celui-ci est trop long

Tableau I. Synthèse des recommandations actuelles (ESMO, SITC, ASCO) pour les arthrites.

Grade	Prise en charge
1	Paracétamol/AINS, en général pas de corticothérapie, infiltration(s)
2	Prednisone 10-20 mg/j, infiltration(s)
3-4	Prednisone 0,5-1 mg/kg, considérer csDMARD, bDMARD (anti-TNF, anti-IL-6R)

DOSSIER

il est logique que nos confrères oncologues commencent la corticothérapie avant l'avis spécialisé.

C'est dans ce contexte que plusieurs experts internationaux, rhumatologues, internistes et oncologues, se sont réunis pour développer les premières recommandations EULAR (European League Against Rheumatism, Société savante européenne de rhumatologie) sur le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables rhumatologiques liés à l'immunité, qui seront publiées prochainement.

L'objectif est de documenter une inflammation d'organe(s) (articulation, muscle, fascia, vaisseaux, cœur, poumon, peau, glandes salivaires, etc.) selon les symptômes présentés par la clinique et en s'aidant de tous les examens appropriés (biologie, imagerie et si nécessaire biopsie).

Corticoïdes

En l'absence de contre-indication, un traitement symptomatique par antalgiques et/ou AINS peut être proposé pour des manifestations articulaires peu invalidantes, en complément de gestes locaux (infiltration de corticoïdes). En cas d'échec de ce traitement symptomatique et d'inflammation documentée, une corticothérapie doit être envisagée, dont la posologie et la voie d'administration vont dépendre de l'entité clinique et de sa sévérité. Par exemple, une posologie de prednisone ≤ 20 mg/j est souvent suffisante pour les arthrites inflammatoires alors que des doses de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg/j seront utilisées pour les vascularites, après d'éventuels bolus de méthylprednisolone.

Si les données actuelles sur l'utilisation des corticoïdes pour la gestion d'un effet indésirable immunomédié sont rassurantes, il est tout de même recommandé de réaliser rapidement une décroissance jusqu'à la dose minimale efficace dès l'amélioration de la symptomatologie, avec un objectif ≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone. Les effets indésirables rhumatologiques liés à l'immunité ne nécessitent que rarement un arrêt temporaire ou définitif de l'IPCI.

Autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

L'ajout d'un traitement de fond doit être envisagé en l'absence de réponse à la corticothérapie ou dans des situations de corticodépendance. Pour les arthrites inflammatoires, le méthotrexate a été le plus utilisé, suivi de l'hydroxychloroquine et de la sulfasalazine, avec toutefois un possible sur-risque de réaction d'hypersensibilité pour cette dernière. Quelques patients ayant un effet indésirable lié à l'immunité de type sclérodermie-like ont été traités avec du mycophénolate mofétil.

À ce jour, aucun traitement n'a prouvé sa supériorité dans ce contexte.

Pour les effets indésirables rhumatologiques liés à l'immunité sévères ou résistants aux traitements de fond conventionnels cités ci-dessus, une biothérapie doit être envisagée. Dans le cas des arthrites inflammatoires, les anti-TNF et anti-IL6R doivent être les molécules à privilégier. Ce sont nos confrères gastroentérologues qui ont utilisé les premiers les anti-TNF, à savoir l'infliximab dans les colites sévères. C'est donc sur les anti-TNF que nous avons le plus de données, assez rassurantes d'ailleurs, mais souvent chez des patients ayant reçu 1 ou 2 perfusions, moins avec une utilisation sur le long terme. Par ailleurs, des données précliniques ont récemment montré un faible impact de l'anti-TNF sur l'activation T et un effet synergique avec l'IPCI [15]. Un essai clinique de phase Ib (NCT03293784) est en cours pour évaluer cette combinaison anti-TNF + IPCI dans le mélanome métastatique.

Cas particulier des myosites

Il est recommandé d'arrêter l'IPCI, de mettre en route rapidement une forte dose de corticoïdes (bolus puis 1-2 mg/kg/j) et, en l'absence d'amélioration rapide, de discuter les IgIV et les échanges plasmatiques. Si la situation ne s'améliore toujours pas, un traitement par abatacept peut alors être considéré en sauvetage du fait d'un fort taux de mortalité et de l'absence d'une autre option thérapeutique ayant démontré une efficacité [16].

Maladie rhumatologique ou auto-immune préexistante

Les patients atteints d'une maladie rhumatologique ou auto-immune préexistante ont été exclus des essais cliniques, mais on dispose maintenant des données de tolérance de plusieurs séries rétrospectives (tableau II). Selon le principe d'une décision partagée avec l'oncologue et le patient, la prescription d'un IPCI n'est donc pas contre-indiquée dans cette population. Globalement, la moitié des patients feront une poussée de la maladie rhumatologique préexistante, en général facilement contrôlée par une corticothérapie \pm un traitement de fond, avec peu de recours finalement à une biothérapie comme un anti-TNF. Moins de 10 % des patients devront arrêter l'IPCI.

Comment gérer le traitement immunosuppresseur de ces patients à l'instauration de l'IPCI? On sait maintenant qu'une corticothérapie ≥ 10 mg/j d'équivalent prednisone semble influencer la réponse à l'IPCI [17]. De même, une étude rétrospective multicentrique française ayant inclus 112 patients atteints d'une maladie auto-immune

Tableau II. Principales séries de patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante et traités par IPCI.

1 ^{er} auteur	Année	IPCI	Patients, n	Principales maladies auto-immunes	Poussée	El liés à l'immunité	Gestion
Johnson	2015	Ipilimumab	30	PR, psoriasis, SEP, MICI, SLE, thyroïdite, sarcoïdose	27 %	33 %	CT et IFX pour 2 patients, 1 décès (colite)
Menzies	2016	Anti-PD-1	52	PR, psoriasis, MICI	38 %	29 %	2 arrêts de l'IPCI pour poussée et 4 pour El liés à l'immunité
Lee	2016	Ipilimumab	8	PR	75 %	50 % (colite)	1 AINS seul, les autres CT, 1 IFX pour colite, 5 arrêts pour toxicité
Gutzmer	2017	anti-PD-1	19	Arthrite, myosite, vascularite, PPR, sarcoïdose, psoriasis, MICI, SEP, GB, thyroïdite	42 %	16 %	CT, IgIV pour la myosite
Danlos	2018	anti-PD-1	45	Vitiligo, psoriasis, thyroïdite, Sjögren, PR	24 %	44 %	CT, IPCI maintenu dans 75 %
Mitchell	2018	anti-PD-1	12	PPR, rhumatisme psoriasique, PR, sclérodémie	83 %	-	CT, HCQ, MTX 2 arrêts pour poussée
Leonardi	2018	anti-PD-(L)1	56	PR, PPR, psoriasis, MICI, thyroïdite	23 %	38 %	CT, arrêt pour toxicité : 14 %
Kähler	2018	Ipilimumab	41	Thyroïdite, PR, psoriasis, MICI	29 %	29 %	CT, 1 HCQ et SLZ, IFX pour 1 patient (colite)
Tison	2018	Tous	112	Psoriasis, PR, MICI	47 %	42 %	CT, csDMARD (MTX, AZA), 7 anti-TNF pour poussée MICI ou colite, 2 IgIV, arrêt pour toxicité : 21 %

AZA : azathioprine ; CT : corticothérapie ; GB : Guillain-Barré ; HCQ : hydroxychloroquine ; IFX : infliximab ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; MTX : méthotrexate ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; PPR : pseudopolyarthrite ; SEP : sclérose en plaques ; SLZ : sulfasalazine.

ou inflammatoire préexistante (principalement psoriasis, PR, MICI, SpA, lupus) a montré une survie sans progression plus courte et un taux de réponse moins bon chez ceux recevant un immunosuppresseur à l'instauration de l'IPCI [18]. À ce jour, il est donc recommandé de limiter le traitement immunosuppresseur lors de l'instauration de l'IPCI. Les futures données oncologiques sur l'association anti-TNF + IPCI viendront peut-être remettre en cause cette attitude d'ici quelque temps.

Conclusion

La toxicité rhumatologique des immunothérapies est de plus en plus reconnue, mais reste probablement encore largement sous-estimée. Une collaboration étroite entre oncologues et rhumatologues est essentielle pour un diagnostic et une prise en charge précoces qui faciliteront la poursuite de l'immunothérapie dans la grande majorité des cas.

M. Kostine déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

RÉFÉRENCES

- Cappelli LC et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(11):1751-63.
- Calabrese LH et al. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(10):569-79.
- Cappelli LC et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):43-50.
- Buder-Bakhaya K et al. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67(2):175-82.
- Kostine M et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(3):393-8.
- Touat M et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018;91(10):e985-94.
- Warner BM et al. Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Oncologist* 2019;24(9):1259-69.
- Barbosa NS et al. Scleroderma induced by pembrolizumab: a case series. *Mayo Clin Proc* 2017;92(7):1158-63.
- Michot JM et al. Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death-ligand 1. *Ann Rheum Dis* 2019;78(7):e67.
- Daxini A et al. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol* 2018;37(9):2579-84.
- Manson G et al. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):337.
- Haanen JBAG et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 4):iv264-iv266.
- Puzanov I et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommenda-
- tions from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95.
- Brahmer JR 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(17):1714-68.
- Draghi A 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(5):1408-13.
- Salem JE et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2019;380(24):2377-9.
- Arbour KC et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2872-8.
- Tison A et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a nationwide multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(12):2100-11.