

Effets indésirables rhumatologiques associés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : impact sur la survie et facteurs de risque d'apparition

Leslie Adda

▶ **To cite this version:**

Leslie Adda. Effets indésirables rhumatologiques associés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : impact sur la survie et facteurs de risque d'apparition. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03273547

HAL Id: dumas-03273547

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03273547

Submitted on 29 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
UFR DE PHARMACIE

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE

Option PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de

THÈSE

Pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2019

Par

Leslie Adda

Née le 4 janvier 1987 à Paris

Effets indésirables rhumatologiques associés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : impact sur la survie et facteurs de risque d'apparition

Président du Jury : **Professeur Jean-Marc Chillon**, Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Membres du Jury :
Professeur Nicolas Simon, Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille
Docteur Mohamed Belhout, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens
Docteur Benjamin Batteux, Médecin, Assistant Hospitalo-Universitaire, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Directeur de Thèse : **Docteur Alice Séjourné**, Médecin, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Thèse n° : 65

Remerciements

Au Professeur Jean-Marc Chillon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury,

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Nicolas Simon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Permettez-moi de vous témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère.

Au Docteur Mohamed Belhout,

Pour l'honneur de vous compter parmi les membres de mon jury,

Pour votre accompagnement et votre bienveillance tout au long de mon internat,

Veuillez trouver ici toute ma gratitude et mes sincères remerciements.

Au Docteur Benjamin Batteux,

Pour ton aide très précieuse, notamment dans la réalisation des statistiques,

Pour tes conseils éclairés et ta disponibilité en toutes circonstances,

Le tout dans une joyeuse complicité,

Je te remercie infiniment.

Au Docteur Alice Séjourné,

Pour m'avoir accordé ta confiance en acceptant de diriger ce travail,

Pour y avoir apporté ton expertise en onco-rhumatologie,

Pour tes conseils avisés et ta grande disponibilité,

Tu trouveras ici mes plus sincères remerciements et mon entière reconnaissance.

Ce fut un grand plaisir de travailler avec toi.

Table des matières

Liste des figures 5

Liste des tableaux 6

Liste des abréviations 7

INTRODUCTION 9

I. L'immunothérapie en cancérologie 9

A. Principes de l'immunothérapie anti-tumorale 9

B. Les points de contrôle immunitaires 11

1. Le récepteur CTLA-4 12
2. Le récepteur PD-1 13

II. Les inhibiteurs de point de contrôle : molécules, mécanismes d'action et indications 14

A. Les anti-CTLA-4 14

B. Les anti-PD-1 et anti-PD-L1 15

1. Le nivolumab 15
2. Le pembrolizumab 16
3. Les autres anti-PD-1 17
4. Les anti-PD-L1 : avelumab, atezolizumab et durvalumab 18

C. Profil de réponse des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire 18

III. Les effets indésirables des inhibiteurs de point de contrôle 19

A. Fréquence 20

B. Description selon l'atteinte d'organe 21

1. Effets indésirables rhumatologiques et musculo-squelettiques 21
2. Autres effets indésirables 23

C. Délais de survenue 24

D. Facteurs de risque 25

1. Pathologie auto-immune et dysimmunité 25
2. Dose d'IPCI 26
3. Association d'IPCI 27
4. Microbiote intestinal 27

E. Biomarqueurs prédictifs de survenue d'un irAE 28

F. Prise en charge thérapeutique 28

G. Impact des irAEs sur la réponse tumorale et la survie globale 29

IV. Objectifs du travail 30

PATIENTS ET MÉTHODES 31

I. Conception de l'étude 31

II. Critère d'éligibilité 31

III. Recueil des données 31

A. Modalités de recueil 31

B. Données recueillies 32

IV. Critères de jugement 33

A. Critère de jugement principal 33

B. Critères de jugement secondaires 33

V. Analyses statistiques 33

RÉSULTATS 35

I. Population de l'étude 35

II. Analyse descriptive 35

A. Caractéristiques démographiques 35

B. Description du cancer et des lignes thérapeutiques antérieures 37

C. Description des effets indésirables 38

1. Description générale 38
2. Effets indésirables rhumatologiques 40
3. Délais de survenue 43

III. Survie des patients ayant présenté au moins un effet indésirable rhumatologique, en comparaison avec les patients n'ayant pas présenté d'effet indésirable 44

IV. Facteurs de risques d'apparition d'effets indésirables rhumatologiques et réponse tumorale 46

V. Association entre dose cumulée et apparition d'un effet indésirable rhumatologique 49

VI. Survie des patients ayant présenté au moins un effet indésirable rhumatologique, en comparaison aux effets indésirables dermatologiques 51

VII. Survie des patients ayant présenté au moins un effet indésirable rhumatologique, en comparaison avec les patients ayant présenté d'autres effets indésirables 54

VIII. Survie des patients ayant présenté au moins un effet indésirable en comparaison avec les patients n'en ayant pas présenté 56

DISCUSSION 62

CONCLUSION 66

Bibliographie 67

Annexes 74

Liste des figures

Figure 1 : De nombreux points de contrôles inhibiteurs ou activateurs modulant l'activation du lymphocyte T..... 11
Figure 2 : Devenir des lymphocytes T en fonction des différentes conditions d'engagement du TCR..... 12
Figure 3 : Inhibition du lymphocyte T par la cellule tumorale via PD-L1..... 13
Figure 4 : Mécanisme d'action des anti-CTLA-4 14
Figure 5 : Mécanisme d'action des anti-PD-1et des anti-PD-L1 15
Figure 6 : Cinétique d'apparition des irAEs sous ipilimumab, en fonction du temps 24
Figure 7 : Cinétique d'apparition des irAEs sous nivolumab, en fonction du temps..... 25
Figure 8 : Description des EIR..... 42
Figure 9 : Délai d'apparition des effets indésirables les plus fréquents et comparaisons avec les effets indésirables rhumatologiques..... 43
Figure 10 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients ayant présenté un EIR et de ceux n'ayant pas présenté d'EI..... 45
Figure 11 : Courbe ROC dose cumulée de nivolumab..... 50
Figure 12 : Courbe ROC dose cumulée de Pembrolizumab 50
Figure 13 : Courbes de survie Kaplan Meier des patients ayant présenté un EIR et de ceux ayant présenté un EID 53
Figure 14 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients ayant présenté un EI comparé aux patients n'ayant pas présenté d'EI 59

Liste des tableaux

Tableau 1 : Fréquence des irAEs rhumatologiques et musculo-squelettiques selon l'IPCI (d'après [34,58,59]) 21
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et antécédents à l'introduction de l'immunothérapie 36
Tableau 3 : Description du cancer à l'introduction de l'immunothérapie 37
Tableau 4 : Description des chimiothérapies administrées 38
Tableau 5 : Description des effets indésirables 39
Tableau 6 : Délai d'apparition en semaines des effets indésirables les plus fréquents 44
Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'une meilleure survie globale (modèle de Cox) 45
Tableau 8 : Description de la population et analyse bivariée des patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients n'ayant pas présenté d'EI 47
Tableau 9 : Réponse tumorale en analyse bivariée chez les patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients n'ayant pas présenté d'EI 48
Tableau 10 : Facteurs de risques d'apparition d'un EIR et réponse tumorale chez les patients ayant présenté un EIR (régression logistique) 49
Tableau 11 : Description de la population et analyse bivariée des patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients ayant présenté au moins un EID 51
Tableau 12 : Réponse tumorale en analyse bivariée chez les patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients ayant présenté au moins un EID 53
Tableau 13 : Description de la population et analyse bivariée des patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients ayant présenté au moins un EI (tous EI confondus) 54
Tableau 14 : Réponse tumorale en analyse bivariée chez les patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients ayant présenté au moins un EI (tous EI confondus) 56
Tableau 15 : Description de la population et analyse bivariée des patients ayant présenté au moins un EI, en comparaison aux patients n'ayant pas présenté d'EI 57
Tableau 16 : Réponse tumorale en analyse bivariée chez les patients ayant présenté au moins un EI, en comparaison aux patients n'ayant pas présenté d'EI 59
Tableau 17 : Facteurs prédictifs d'une meilleure survie globale (modèle de Cox) 60
Tableau 18 : Facteurs de risque d'apparition d'un EI et réponse tumorale chez les patients ayant présenté un EI (régression logistique) 61

Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
bDMARD	Biologic Drug Modifing the Activity of the Rheumatic Disease
BV	Brentuximab vedotin
CAR-T Cells	Chimeric Antigen Receptor T Cells
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
CRP	C Reactive Protein
csDMARD	Conventional Synthetic Drug Modifing the Activity of the Rheumatic Disease
CTCAE	Common Terminology Criteria For Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DDI	Date de dernière information
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EI	Effet indésirable
EID	Effet indésirable dermatologique
EIR	Effet indésirable rhumatologique
EMA	European Medical Agency
FDA	Food and Drug Administration
FR	Facteur rhumatoïde
GHS	Groupe homogène de séjour
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de confiance
IFN α 2	Interféron α 2
IL 2	Interleukine 2
IMC	Indice de masse corporelle
IPCI	Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
irAEs	Immune-related Adverse Events
IV	Intraveineuse
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PD-1	Programmed Cell Death 1

PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PPR	Pseudo-polyarthrite rhizomélique
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RP	Rhumatisme psoriasique
RR	Risque relatif
RS3PE	Polyarthrite œdémateuse du sujet âgé
SMR	Service médical rendu
SPA	Spondylarthrite ankylosante
TCR	T Cell Receptor
TILs	Tumour-Infiltrating Lymphocytes
TNFα	Tumor Necrosis Factor α
TPS	Tumor Proportion Score
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

I. L'immunothérapie en cancérologie

A. Principes de l'immunothérapie anti-tumorale

Si le véritable essor de l'immunothérapie en cancérologie ne date que de quelques années, l'idée d'utiliser le système immunitaire pour détruire les tumeurs est ancienne. Le premier exemple historique remonte à la fin du XIXe siècle, quand William Coley, chirurgien orthopédique, traita des patients atteints de sarcomes par injections intratumorales de toxines bactériennes [1]. Phénomène encore inexpliqué à l'époque, les agents infectieux utilisés étaient à l'origine d'une réaction inflammatoire, qui exerçait elle-même un effet anti-tumoral. La BCG-thérapie, développée dans les années 1970 dans le traitement d'hémopathies malignes et de certaines tumeurs solides, est basée sur ce principe et reste encore utilisée aujourd'hui dans les tumeurs non-infiltrantes de vessie [2].

Au milieu du XXe siècle, des preuves expérimentales, provenant de modèles de transplantation tumorale et selon lesquelles les tumeurs pouvaient être réprimées par le système immunitaire, constituaient la base du concept d'immunosurveillance décrit par Burnet et Thomas dans les années 1950 : les cellules anormales en voie de cancérisation sont éliminées par le système immunitaire et un cancer n'apparaît que lorsque le système immunitaire de l'hôte est dépassé ou inefficace [3–5]. Ce concept se substitua ensuite par la théorie des 3 E, décrite par Robert Schreiber au début des années 2000 : il existe une première phase d'élimination pendant laquelle des cellules cancéreuses naissantes sont éliminées par le système immunitaire. Sous pression de ce dernier, des cellules cancéreuses non éliminées subissent un programme d'édition qui permet à la tumeur d'évoluer en équilibre avec la réaction immune. Enfin, par modifications successives, certaines cellules tumorales échappent à la surveillance immunitaire, croissent et envahissent l'hôte [6,7]. Ce mécanisme d'échappement est alors apparu comme déterminant dans la cancérogenèse [8] et promouvoir l'activité anti-tumorale du système immunitaire s'est imposé comme un nouvel axe de recherche thérapeutique.

Les premières immunothérapies ont d'abord reposé sur l'utilisation de cytokines ayant la capacité d'activer les lymphocytes T *in vitro*. L'interféron α 2 (IFN α 2) fut la première d'entre elles à être approuvée par l'agence américaine du médicament (FDA, *Food and Drug Administration*) en 1986, dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes [9], suivie par l'interleukine 2 (IL 2) dans la prise en charge du cancer du rein et du mélanome métastatiques [10]. L'efficacité de ces premiers traitements étant relativement limitée au prix d'une toxicité importante, la place de l'immunothérapie en cancérologie restait alors marginale.

Puis, au cours de ces vingt dernières années, elle est progressivement devenue une voie de recherche majeure. Différentes stratégies anti-tumorales se sont développées, avec des approches dites « passives »

ou « actives », selon leur capacité à engager le système immunitaire de l'hôte contre le cancer. L'immunothérapie passive consiste à apporter de nouveaux effecteurs immunologiques dotés d'une activité antinéoplasique intrinsèque, alors que l'immunothérapie active a pour but de stimuler le système immunitaire existant de l'hôte [11].

Une première approche d'immunothérapie passive se base sur l'utilisation d'anticorps agissant directement sur la cellule tumorale (par exemple le rituximab, anti-CD20 utilisé dans les lymphomes non hodgkiniens) ou bien ou via l'inhibition de molécules proangiogéniques (par exemple le bévacizumab, anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) utilisé dans les cancers bronchiques non à petites cellules, du sein et du colon). Ayant démontré leur efficacité, ils sont aujourd'hui utilisés dans de nombreux types de cancers. Autre approche passive, l'immunothérapie adoptive consiste à apporter au patient des cellules immunitaires ciblant des antigènes tumoraux. Elle comprend le transfert adoptif de lymphocytes T infiltrant la tumeur (TILs : *tumour-infiltrating lymphocytes*) ou plus récemment, le transfert adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés avec récepteur antigénique chimérique (CAR-T Cells : *Chimeric Antigen Receptor T Cells*). En 2018, deux CAR-T Cells ont obtenu une AMM dans le traitement d'hémopathies malignes.

En ce qui concerne l'immunothérapie active, en plus de la BCG-thérapie et des cytokines précédemment décrites, il existe également des méthodes de vaccination thérapeutique anti-tumorale qui permettent d'induire une réponse lymphocytaire spécifique de la tumeur en favorisant la présentation d'antigènes tumoraux au système immunitaire. Sipuleucel-T est le premier vaccin thérapeutique approuvé par la FDA en 2010 dans le traitement du cancer de la prostate et consiste en l'injection de cellules dendritiques autologues activées *in vitro*. Diverses sources antigéniques et différents types de vaccins, cellulaires ou non cellulaires, peuvent être utilisés et sont en développement [12]. Enfin, une autre approche majeure d'immunothérapie active repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux ciblant les voies de co-stimulation lymphocytaires, également appelés points de contrôle (ou *check-point*) immunitaire. Ces molécules vont amplifier la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale en contrebalançant l'immunosuppression induite par la tumeur. En effet, une immunité anti-tumorale efficace peut être inhibée par une co-stimulation insuffisante du système immunitaire par les cellules tumorales. Ces voies de co-stimulation peuvent être impliquées dans l'amorçage de la réponse immunitaire ainsi que dans l'exécution de la destruction des cellules tumorales. En conséquence, le ciblage de ces voies de co-stimulation est devenu un domaine d'investigation clinique déterminant dans le traitement du cancer [13].

B. Les points de contrôle immunitaires

Les points de contrôle immunitaire sont décrits sous forme d'un couple récepteur/ligand. Ils se distinguent selon leur expression cellulaire et sont regroupés en trois grandes familles selon leur homologie vis-à-vis de certaines grandes familles moléculaires : les molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines, par exemple PD-1 (*Programmed cell Death 1*) ou CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4*) ; celles appartenant à la famille des récepteurs du TNFα (*Tumor Necrosis Factor α*) ; et une troisième famille des récepteurs aux cytokines. Ils interviennent dans la régulation du système immunitaire, entraînant l'activation ou l'inhibition des lymphocytes T. Ils jouent par ailleurs un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance du Soi.

Lorsque la cellule présentatrice d'antigène (CPA) présente au lymphocyte T un antigène tumoral via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), le signal transduit par le récepteur du lymphocyte T (TCR, *T Cell Receptor*) va être modulé par un ensemble de co-signaux inhibiteurs ou activateurs de l'activation lymphocytaire. Afin d'échapper au système immunitaire, les cellules tumorales peuvent cibler et activer des points de contrôles inhibiteurs. C'est pourquoi, ces dernières années, la recherche en immunothérapie anti-tumorale s'est particulièrement focalisée sur les points de contrôles inhibiteurs CTLA-4/CD80-CD86 et PD-1/PD-L1 (*Programmed Cell Death Ligand 1*), dans le but de lever les freins qui bloquent les lymphocytes T cytotoxiques et inhibent leur action anti-tumorale. Par ailleurs, beaucoup d'autres points de contrôles inhibiteurs ou activateurs constituent des cibles thérapeutiques potentielles [14] (**Figure 1**), et nombre d'entre eux sont actuellement à l'essai.

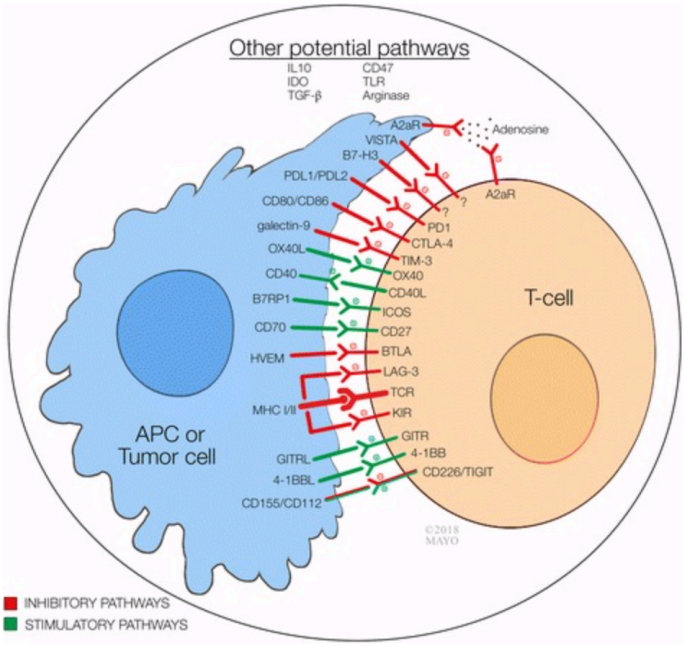


Figure 1 : De nombreux points de contrôles inhibiteurs ou activateurs modulant l'activation du lymphocyte T

1. Le récepteur CTLA-4

Le récepteur CTLA-4 est l'un des premiers co-récepteurs inhibiteurs étudiés. Il est exprimé à la surface des lymphocytes T CD8+, mais également au niveau des T CD4+ et des T régulateurs (TReg).

Alors que le premier signal d'activation des lymphocytes T dans les organes lymphoïdes secondaires est fourni par la liaison du TCR à l'antigène (présenté par la CPA via le CMH I), un second signal « stimulant » est nécessaire pour initier la prolifération des lymphocytes T. Ce second signal est fourni par le co-récepteur activateur CD28 [15].

Le co-récepteur inhibiteur CTLA-4, structurellement similaire à CD28, est un modulateur précoce de l'activation lymphocytaire exprimé environ 48 heures après la reconnaissance antigénique [16]. Les deux récepteurs entrent en compétition pour se lier aux molécules de co-stimulation CD80 (ou B7.1) et CD86 (ou B7.2) présentes à la surface des CPA [17]. Comparé au CD28, CTLA-4 se lie avec une affinité 500 à 2500 fois supérieure, ce qui lui confère un avantage concurrentiel entraînant une inhibition de l'état d'activation du lymphocyte T, avec un arrêt de la progression du cycle cellulaire et de la synthèse d'IL-2 [18] (**Figure 2**) [18].

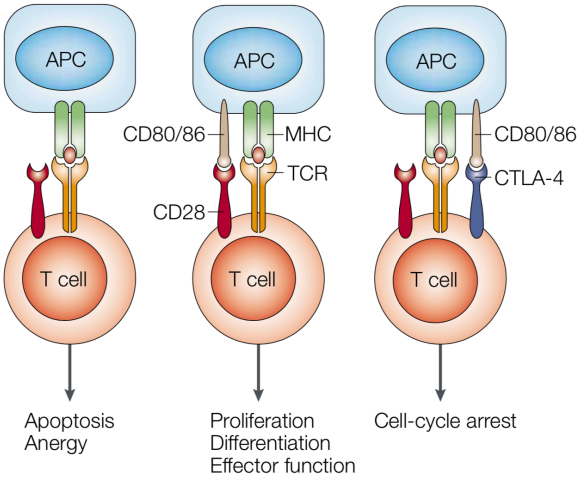


Figure 2 : Devenir des lymphocytes T en fonction des différentes conditions d'engagement du TCR

2. Le récepteur PD-1

Intervenant plus en aval de l'activation lymphocytaire que le récepteur CTLA-4, le récepteur PD-1 est un autre type de co-récepteur de signalisation négative exprimé de manière inductible sur les lymphocytes T, les lymphocytes NK, les lymphocytes B, ainsi que sur les monocytes et les cellules dendritiques [20].

Ses ligands, PD-L1 et PD-L2, induisent un effet similaire, mais ont un profil d'expression différent. PD-L1 est retrouvé de manière constitutionnelle ou inductible sur la plupart des cellules immunitaires (lymphocytes T, lymphocytes B, cellules dendritiques, monocytes et macrophages), mais aussi sur des cellules non immunes (par exemple, l'endothélium vasculaire ou les kératinocytes), y compris les cellules tumorales. Il est par ailleurs fortement exprimé à la surface des TILs de nombreux cancers. L'expression de PD-L2 est plus limitée ; il est retrouvé de manière inductible sur les lymphocytes B, les cellules dendritiques et les monocytes. Il peut également être faiblement exprimé sur les cellules tumorales. L'expression de PD-L1 et PD-L2 est principalement régulée par l'environnement cytokinique pro- ou anti-inflammatoire [21–24].

L'activation du récepteur PD-1 par ses ligands inhibe les différentes fonctions lymphocytaires : migration, prolifération, sécrétion de médiateurs cytotoxiques, et donc la destruction des cellules tumorales. Il en résulte une anergie et apoptose des lymphocytes T (**Figure 3**) [25,26].

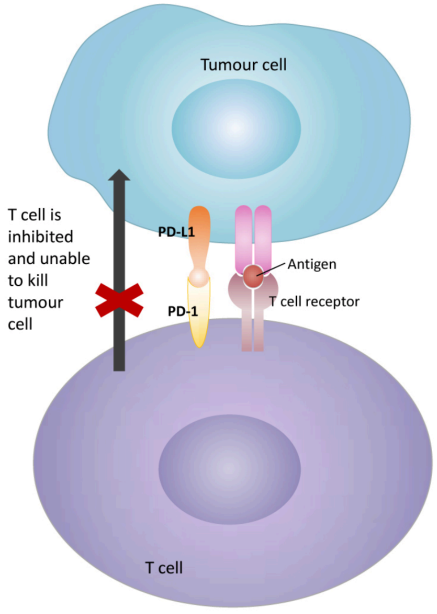


Figure 3 : Inhibition du lymphocyte T par la cellule tumorale via PD-L1

II. Les inhibiteurs de point de contrôle : molécules, mécanismes d'action et indications

A. Les anti-CTLA-4

Premier et unique anticorps anti-CTLA-4 commercialisé, l'ipilimumab est une immunoglobuline humaine de type IgG1 dirigée contre la protéine CTLA-4, entrainant la levée de l'action inhibitrice des complexes CD80/CTLA-4 et CD86/CTLA-4 (**Figure 4**) [26].

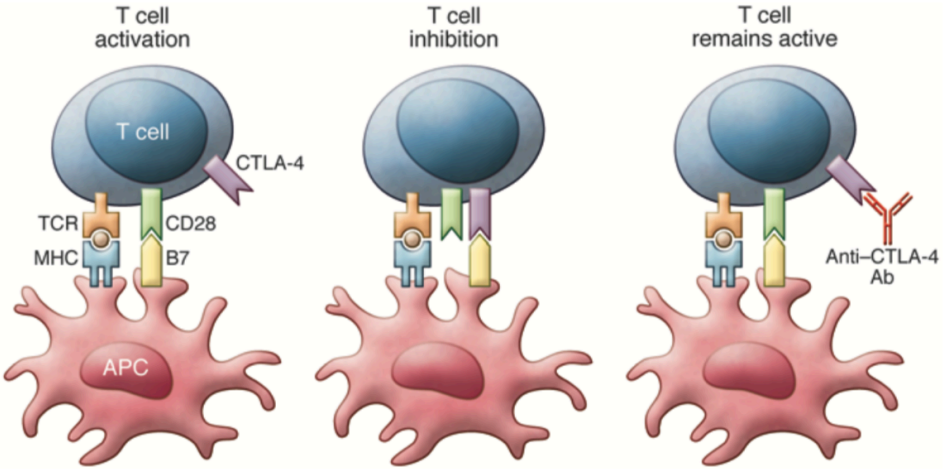


Figure 4 : Mécanisme d'action des anti-CTLA-4

Après la publication de l'étude pivot de phase 3 menée par Hodi et col. [28], il obtient une approbation de la FDA aux États-Unis en août 2010, puis une autorisation de l'EMA (*European Medical Agency*) en Europe en juillet 2011, sous la dénomination commerciale Yervoy®, dans le traitement du mélanome avancé (non réséquable ou métastatique).

Le traitement d'induction se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Il peut être utilisé seul ou en association avec le nivolumab (anti-PD-1).

Après son arrivée sur le marché, l'ipilimumab s'est rapidement imposé comme le traitement de référence de première ligne du mélanome avancé B-RAF non muté et de deuxième ligne du mélanome B-RAF muté. Puis, les anti-PD-1, arrivés en 2015, ont démontré leur supériorité en termes de survie globale et de survie sans progression par rapport à l'ipilimumab. Évalué avec un service médical rendu (SMR) insuffisant et sans amélioration du service médical rendu (ASMR) par la commission de transparence de HAS de juin 2017 [29], Yervoy® a été radié de la liste en sus du groupe homogène de séjour (GHS) par l'arrêté du 24 novembre 2017 [30]. La monothérapie par ipilimumab n'a donc actuellement plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome avancé, quel que soit le statut B-RAF de la

tumeur ou en deuxième ligne en présence de mutation B-RAF. Il reste néanmoins remboursé en association avec le nivolumab (cadre de prescription restreint à certaines conditions) et à l'étude dans de nombreux essais cliniques (une soixantaine d'études actives en France en juin 2019).

Autre anticorps anti-CTLA-4 en développement, le tremelimumab est actuellement étudié dans divers types de cancers (mélanome, cancer du poumon, mésothéliome, cancer de la vessie, etc.).

B. Les anti-PD-1 et anti-PD-L1

Ces anticorps monoclonaux ciblent le récepteur PD-1 ou son ligand PD-L1, bloquant leur liaison et l'action inhibitrice de l'activation lymphocytaire qui en découle (**Figure 5**) [25].

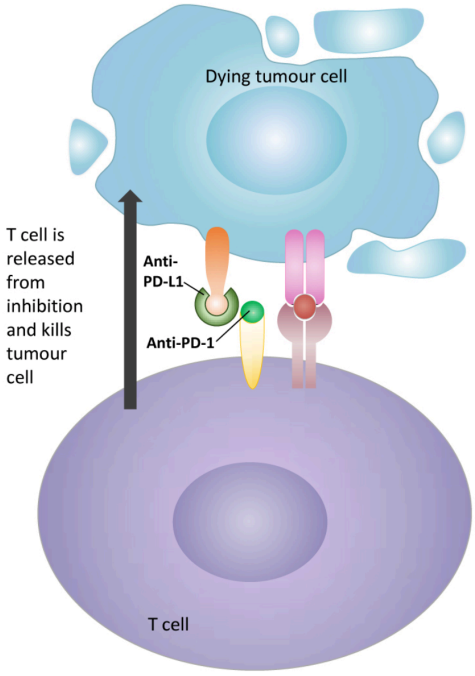


Figure 5 : Mécanisme d'action des anti-PD-1et des anti-PD-L1

1. Le nivolumab

Le nivolumab est une immunoglobuline humaine de type IgG4. Il a été le premier anti-PD-1 étudié dans un essai de phase 1 chez 39 patients en 2010 [31]. Par la suite, testé sur de plus grandes populations, il a démontré son efficacité dans différents types de tumeurs.

Sous la dénomination commerciale Opdivo®, il obtient une première autorisation de la FDA en décembre 2014, puis une première autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en juin 2015 dans le traitement du mélanome avancé, d'abord en 2ème ligne après l'ipilimumab ou les inhibiteurs de BRAF (étude pivot : CheckMate 037 [32]), puis en 1ère ligne (CheckMate 066 [33]). Il obtient une extension d'indication dans le mélanome en association à l'ipilimumab en mai 2016 (CheckMate 067 [34]), puis dans la prise en charge adjuvante du mélanome avancé après résection complète en juillet 2018. Il a également obtenu une AMM européenne dans la prise en charge en monothérapie :

- Du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) épidermoïde métastatique après une chimiothérapie antérieure (juillet 2015 - CheckMate 057 [35]),
- Du CBNPC non épidermoïde métastatique après une chimiothérapie antérieure (juillet 2015 - CheckMate 017 [36]) et du carcinome rénal après traitement antérieur (avril 2016 - CheckMate 025 [37]),
- Du lymphome de Hodgkin après échec de greffe de cellules-souches autologues (novembre 2016 - CheckMate 205 [38]),
- Du cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (avril 2017 - CheckMate 141 [39]),
- Dans le carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (juin 2017 - CheckMate 275 [40]).

La posologie recommandée en monothérapie était initialement de 3 mg/kg toutes les deux semaines, toutes indications confondues. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été modifié en mai 2018 et recommande désormais des doses fixes de 240 mg toutes les deux semaines dans toutes les indications reconnues, ou de 480 mg toutes les quatre semaines dans le mélanome et le carcinome rénal. Dans le mélanome, en association à l'ipilimumab, la posologie est en poids/kg (1 mg/kg toutes les 3 semaines) lors de la 1ère phase (4 premiers cycles) suivie par une dose fixe de 240 mg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les quatre semaines lors de la 2ème phase de traitement.

Le nivolumab est en cours d'évaluation dans d'autres indications avec notamment des études de phases 3 en cours dans le carcinome hépatocellulaire, le cancer de l'estomac, le cancer de l'œsophage, le glioblastome.

2. Le pembrolizumab

De dénomination commerciale Keytruda®, le pembrolizumab, immunoglobuline de type IgG4, est le second anticorps anti-PD-1 actuellement sur le marché. Une autorisation de la FDA lui a été octroyée en septembre 2014, puis une AMM européenne en juillet 2015 dans le traitement du mélanome (études

pivot : KEYNOTE 002 [41] et 006 [42]). Il a également obtenu une AMM européenne dans la prise en charge en monothérapie :

- Du CBNPC, en 2ème ligne chez les patients atteints de CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS, *Tumor Proportion Score*) ≥ 1% (juillet 2016 – KEYNOTE 001 [43] et KEYNOTE 010 [44]), puis en 1ère ligne chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50%, sans mutation tumorale d'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) ou d'ALK (janvier 2017 - KEYNOTE 024 [45]),
- Du lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV (mai 2017 - KEYNOTE 087 [46]),
- Du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (aout 2017 - KEYNOTE 045 [47]),
- Du CBNPC non épidermoïde métastatique sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK, en 1ère ligne en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine (septembre 2018 – KEYNOTE 189 [48]),
- Du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50% et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (septembre 2018).

La posologie recommandée est de 2 mg/kg toutes les 3 semaines.

Le pembrolizumab est en cours d'évaluation dans d'autres indications avec notamment des études de phases 3 en cours dans le carcinome rénal, du carcinome hépatocellulaire, du cancer du sein, du col de l'utérus, de la prostate.

3. Les autres anti-PD-1

D'autres anticorps anti-PD-1 sont actuellement en développement, parmi eux :

- Le spartalizumab (PDR001) est actuellement évalué en phase 3 dans le mélanome en association avec les thérapies ciblées,
- Le pidilizumab, initialement développé dans le traitement des hémopathies malignes, est en cours d'évaluation en phase 2 dans les tumeurs solides,
- Le MEDI0680 est en cours d'évaluation en phase 1/2 dans le cancer du rein et en phase 2 dans les lymphomes B agressifs.

4. Les anti-PD-L1 : avelumab, atezolizumab et durvalumab

L'atezolizumab (Tecentriq®) détient une AMM européenne dans le traitement en monothérapie :

- Du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, en 2ème ligne après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considéré inéligible au cisplatine (septembre 2017),
- Du CBNPC métastatique en 2ème ligne après une chimiothérapie conventionnelle (septembre 2017).

Il détient également une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans le traitement du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) et dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein en association au paclitaxel.

L'avelumab (Bavencio®) détient une AMM européenne dans le traitement en monothérapie du carcinome de Merkel (MCC) métastatique (septembre 2017).

Le durvalumab (Imfinzi®) détient une AMM européenne dans le traitement en monothérapie du CBNPC localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine (septembre 2018).

C. Profil de réponse des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Les profils de réponses observés chez les patients sous inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) diffèrent de ceux qui sont obtenus avec les chimiothérapies ou les thérapies ciblées, selon plusieurs aspects. De manière générale, le délai de réponse est prolongé, souvent supérieur à 8 semaines et jusqu'à un an après l'introduction de l'IPCI selon certaines observations [49]. Si dans de nombreuses études la survie sans progression sous IPCI ne semble pas être meilleure que sous chimiothérapie, la survie globale présente en revanche des avantages évidents, avec un contrôle prolongé de la maladie tumorale chez nombre de patients. Le taux de réponse varie en fonction du type de cancer. Il peut être relativement élevé, comme dans le mélanome avec un taux de réponse aux anti-PD-1 de 30 à 40% ou bien dans le lymphome de Hodgkin avec un taux de réponse de 60 à 80%. Il est cependant plus faible dans le carcinome rénal et le CBNPC avec respectivement 20-30% et 20% de patients répondeurs, voir bien moindre dans d'autres types tumoraux [50,51]. La recherche de biomarqueurs prédictifs de la réponse aux IPCI est une voie de recherche actuellement très active et l'expression immunohistochimique de PD-L1 est à ce jour l'unique biomarqueur de réponse à l'immunothérapie adossé aux AMM.

III. Les effets indésirables des inhibiteurs de point de contrôle

L'action stimulante sur le système immunitaire des inhibiteurs de point de contrôle leur confère un profil de toxicité qui les distingue des chimiothérapies conventionnelles. Les effets indésirables spécifiquement associés au système immunitaire sont nommés irAEs (*immune-related Adverse Events*), et sont la conséquence de l'attaque des tissus sains par les lymphocytes T activés. Certaines études cliniques ne font cependant pas de distinction entre les irAEs et les autres des effets indésirables imputables au traitement par IPCI.

La majorité des effets indésirables apparaissant sous IPCI sont peu sévères et réversibles, mais des toxicités graves voir mortelles ont été observées.

La sévérité des effets indésirables apparaissant sous IPCI est classifiée selon la terminologie descriptive de référence « *Common Terminology Criteria For Adverse Events V4.0* » ou CTCAE. Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme. Il existe cinq grades, basés sur les grandes lignes suivantes :

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'effet indésirable (EI)

A. Fréquence

Selon les sources utilisées (essais cliniques, revues de la littérature ou méta-analyses), la fréquence des effets indésirables sous IPCI est diversement appréciée. Elle est néanmoins relativement importante avec des effets indésirables rapportés chez 61 à 93,5% des patients sous anti-CTLA-4 [34,52] et chez 38 à 86% des patients sous anti-PD-1 [53,54], en monothérapie et quel que soit le grade de sévérité.

La fréquence des effets indésirables sévères diffère selon le type d'IPCI. Dans une revue de la littérature des essais cliniques des IPCI en monothérapie portant sur 48 essais cliniques d'IPCI en monothérapie, la fréquence des effets indésirables de grade 3 et 4 était de 31% sous ipilimumab *versus* 10% sous anti-PD-1 [55].

La combinaison d'IPCI (anti-PD-1 plus anti-CTLA-4) semble être à l'origine d'une fréquence plus importante d'effets indésirables, en comparaison avec les traitements en monothérapie. Dans l'étude de suivi sur 4 ans de CheckMate 067, des effets indésirables de tous grades confondus ont été observés chez 96% des patients sous combinaison thérapeutique (nivolumab plus ipilimumab), *versus* 86% des patients sous nivolumab et 86% des patients sous ipilimumab [54].

La fréquence globale des atteintes rhumatologiques et musculo-squelettiques varie grandement selon les études. Dans un centre de traitement du cancer en Israël, 14 patients développaient des atteintes articulaires sur 400 patients traités, soit une fréquence de 3,5% [56]. Dans une étude française sur 524 patients traités par IPCI, 35 ont développé une atteinte rhumatologique nécessitant une consultation spécialisée, soit une fréquence de 6,6% [57].

Parmi l'ensemble des manifestations rhumatologiques, les arthralgies représentent le type d'atteinte le plus couramment rapporté, avec une fréquence variant de 1 à 17% sous anti-CTLA-4 d'après une revue de la littérature incluant 33 essais cliniques [58], et de 2 à 26% sous anti-PD-1 d'après une méta-analyse incluant 13 essais cliniques [59]. Dans une étude portant sur 945 patients atteints de mélanome, des arthralgies ont été observées chez 7,7% des patients sous nivolumab, 6,1% des patients sous ipilimumab et 10,5% des patients sous combinaison thérapeutique [34]. Dans une cohorte de 33 patients traités par l'association d'un vaccin peptidique avec un anti-PD-1, la fréquence des arthralgies était particulièrement importante avec 42% des patients atteints [60].

Les myalgies représentent le deuxième type d'effet le plus souvent rapporté, avec une fréquence de 2 à 21% des patients sous anti-CTLA-4 [58], et jusqu'à 15% des patients sous anti-PD-1 [59].

D'après deux revues de la littérature portant sur 48 et 36 essais et ayant comparé les fréquences des arthralgies et des myalgies en fonction du type d'IPCI, il semblerait que celles-ci soient plus importantes sous anti-PD-1 que sous anti-CTLA-4 [55,61].

Les fréquences estimées des arthralgies/arthrites et des myalgies en fonction du type d'IPCI rapportées dans la littérature sont reportées dans le **Tableau 1**.

Enfin, l'inclusion restreinte aux seuls événements de haut grade (grade 3 ou plus) dans certains essais cliniques pourrait être à l'origine d'une sous-estimation de leur fréquence.

Tableau 1 : Fréquence des irAEs rhumatologiques et musculo-squelettiques selon l'IPCI (d'après [34,58,59])

Inhibiteur de point de contrôle	IrAEs	Fréquence estimée (%)
Anti-CTLA-4	Arthralgies/ arthrites	1 – 17
	Myalgies	2 - 21
Anti-PD-1	Arthralgies/ arthrites	2 - 26
	Myalgies	2 - 15
Thérapie combinée (anti-CTLA-4 + anti-PD-1)	Arthralgies/ arthrites	10 - 10,5
	Myalgies	10

B. Description selon l'atteinte d'organe

1. Effets indésirables rhumatologiques et musculo-squelettiques

Une grande diversité d'atteinte rhumatologique et musculo-squelettique a été rapportée avec des manifestations très variées. Elles comportent des atteintes purement fonctionnelles (arthralgies, myalgies, etc.) et des tableaux s'apparentant à des formes caractéristiques de rhumatismes inflammatoires ou auto-immuns (polyarthrite rhumatoïde (PR), pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR), polyarthrite œdémateuse du sujet âgé (RS3PE), rhumatisme psoriasique (RP), etc.).

À l'heure actuelle, on décompte cinq larges séries originales consacrées aux manifestations rhumatologiques associées aux IPCI, publiées en 2017 et 2018 :

- Kostine M. et col. [57] ont décrit 35 cas recensés entre 2015 et 2017 au Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux. Les patients étaient atteints de divers types de cancers solides ou hématologiques et traités par anti-CTLA-4, anti-PD-1 ou anti-PD-L1, seuls ou en association. Tous les irAEs rhumatologiques excepté un sont survenus sous anti-PD-1/PD-L1. Les symptômes musculo-squelettiques rapportés étaient variés. Grosses et petites articulations des membres supérieurs et inférieurs pouvaient être atteintes. Le symptôme le plus courant était l'arthralgie (chez tous les patients). Une arthrite a été observée chez huit patients et des myalgies chez cinq patients. Deux présentations cliniques étaient distinguées :

- Des arthrites inflammatoires (3,8%) s'apparentant soit à une PR (chez sept patients dont un patient avec anticorps anti-peptides cyclique citrullinés (anti-CCP) positifs et un patient avec anticorps anti-nucléaires positifs), soit à une PPR (chez onze patients, dont un avec un antécédent de spondyloarthrite axiale ; un patient avait des anticorps anti-nucléaires positifs) ou un rhumatisme psoriasique (chez deux patients, dont un avec un antécédent de poussées d'arthrite inflammatoire avec exacerbation du psoriasis ; un patient avait des anticorps anti-nucléaire positifs).
- Des affections musculo-squelettiques non inflammatoires (2,8%). Les arthralgies concernaient les articulations proximales ou distales (principalement les épaules et les mains), associées à des rachialgies chez cinq patients.

- Capelli L. et col. [62] ont rapporté une série de 13 cas du *Johns Hopkins Hospital* à Baltimore (Maryland, USA), observés entre 2012 et 2016. Les patients étaient atteints de divers types de cancers solides et traités par ipilimumab ou nivolumab, seuls ou en association. Neuf patients ont présenté des arthrites et/ou ténosynovites intéressant grosses ou petites articulations, dont trois avec un tableau de spondyloarthrite périphérique. Une imagerie (échographie ou IRM) était disponible pour quatre patients montrant des signes inflammatoires. Quatre patients ont développé un syndrome sec avec hypofonction salivaire sévère. Les anticorps antinucléaires étaient positifs chez cinq des treize patients.
- Calabrese C. et col. [63] ont rapporté une série de 15 cas recensés sur 18 mois à la *Cleveland Clinic Foundation* (Ohio, USA). Les irAEs rencontrés incluaient : arthrite inflammatoire (sept patients), syndrome sec (cinq patients), PR (trois patients) et myosite (un patient). Un patient avec un antécédent de rhumatisme psoriasique a présenté une poussée après avoir commencé l'immunothérapie.
- Belkhir R. et col. [64] ont rapporté une série de cas de 10 patients recensés à l'institut Gustave Roussy de Villejuif et d'autres centres. Les patients n'avaient aucun antécédent rhumatologique. Une PR s'est développée chez six patients, tous positifs pour les anticorps anti-CCP et quatre pour le facteur rhumatoïde (FR), mais des anticorps anti-CCP avaient été détectés chez deux des trois patients testés avant l'immunothérapie. Quatre patients ont développé une PPR.
- Lidar M. et col. [56] ont rapporté une série de 14 cas recensés entre janvier 2013 et avril 2017 au *Sheba Medical Center* (Israël). La majorité des atteintes rhumatologiques décrites étaient des arthrites (85% des patients), et un tiers des patients concernés avaient des antécédents rhumatologiques personnels ou familiaux.

Si les manifestations rhumatologiques et musculo-squelettiques sont dans la majorité des cas peu ou modérément sévères, des formes de myosites particulièrement graves ont été décrites [65], voire

d'évolution fatale, comme cela a été rapporté dans un essai thérapeutique étudiant le pembrolizumab en situation adjuvante [66].

2. Autres effets indésirables

a) Signes généraux

La fatigue (ou asthénie) est très fréquemment rapportée sous IPCI, bien que son développement soit encore mal compris. Son incidence est de l'ordre de 16 à 37% sous anti-PD-1 et jusqu'à 40% sous anti-CTLA-4. Ce signe est non spécifique et indépendant d'une hypothyroïdie dans la majorité des cas. Les réactions à la perfusion, incluant fièvre, urticaire, dyspnée, modifications tensionnelles voir choc anaphylactique, sont plus fréquemment décrites sous anti-CTLA-4 que sous anti-PD-1 et restent relativement rares même si elles ont été observées jusqu'à 25% des cas sous anti-PD-L1. Les signes généraux sont souvent de faible intensité, et peuvent être gérés de manière efficace avec des traitements symptomatiques [67–69].

b) Atteintes spécifiques d'organe

Les toxicités dermatologiques sont les évènements indésirables les plus fréquemment observés sous anti-PD-1 et sous anti-CTLA-4, avec jusqu'à 30 à 40% et 47 à 68% des patients atteints [33,70]. Les éruptions cutanées et le prurit sont les manifestations les plus fréquentes. Le vitiligo est fréquemment décrit chez les patients atteints de mélanome (11 à 25%) [50]. Les toxicités cutanées sont généralement de grade faible, mais des formes sévères ont été rapportées (ulcération, éruptions bulleuses ou hémorragiques, nécroses épidermiques toxiques (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell voire DRESS syndrome) [71,72].

Les atteintes digestives se manifestent généralement sous forme de diarrhées et de colites (inflammation de la muqueuse intestinale). Elles sont plus fréquentes sous anti-CTLA-4 que sous anti-PD-1/PD-L1 avec une fréquence respective de 8 à 35% et 7 à 16% des patients [70]. Ces atteintes peuvent parfois être sévères et entraîner l'arrêt définitif du traitement.

Les atteintes hépatiques se manifestent le plus souvent par une élévation asymptomatique des transaminases ou de la bilirubine, et apparaissent chez 5 à 10% des patients traités par IPCI [70].

Les toxicités endocriniennes se manifestent chez 5 à 10% des patients sous IPCI, principalement sous forme de thyroïdite et d'hypophysite, plus rarement sous forme d'insuffisance surrénalienne ou de diabète [73]. Ces atteintes sont généralement irréversibles et peuvent nécessiter un traitement à vie.

Les atteintes pulmonaires, plus fréquentes sous anti-PD-1 (1 à 6% des patients) que sous anti-CTLA-4 (moins de 1% des patients), se manifestent sous forme de tableaux de pneumopathies (le plus souvent interstitielles ou granulomateuses). Ces atteintes peuvent être sévères et entraîner l'arrêt définitif de l'IPCI [70].

D'autres toxicités plus rares ont été observées sous IPCI, et peuvent consister en une atteinte du système nerveux (myasthénie, encéphalite, méningite), rénale (néphrite), cardiaque (myocardite, arythmie, péricardite), ophtalmologique (kératite, uvéite), pancréatique (pancréatite) ou encore hématologique (cytopénie) [70,73,74].

C. Délais de survenue

Il existe un délai caractéristique entre le début des manifestations cliniques en fonction de l'IPCI et de l'organe atteint. La plupart des effets indésirables sous IPCI apparaissent généralement dans les 3 à 4 premiers mois de traitement par anti-CTLA-4 [33,52] ou sous anti-PD-1 [75].

Sous ipilimumab, la plupart des effets indésirables apparaissent dans les 8 à 12 semaines. Les effets indésirables cutanés apparaissent à 3 à 4 semaines, gastro-intestinaux et hépatiques à 6 à 7 semaines, endocriniens à environs 9 semaines (**Figure 6**) [33,52], rénaux après 6 à 12 semaines [76].

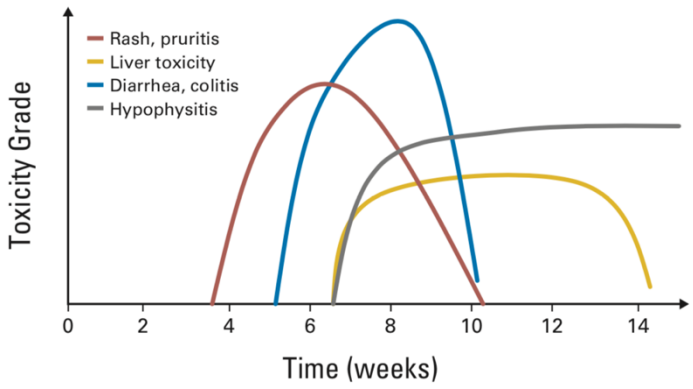


Figure 6 : Cinétique d'apparition des irAEs sous ipilimumab, en fonction du temps

Concernant les anti-PD-1, le délai de survenu des effets indésirables semble plus tardif comparativement à l'ipilimumab. Cependant, cette chronologie typique d'apparition apparaît moins marquée. Ainsi, sous nivolumab, les effets indésirables cutanés apparaissent à environs à 5 semaines, gastro-intestinaux à 7 semaines, hépatiques à 8 semaines, pulmonaires à 9 semaines, endocriniens à 10 semaines et rénaux à 15 semaines (**Figure 7**) [70,75].

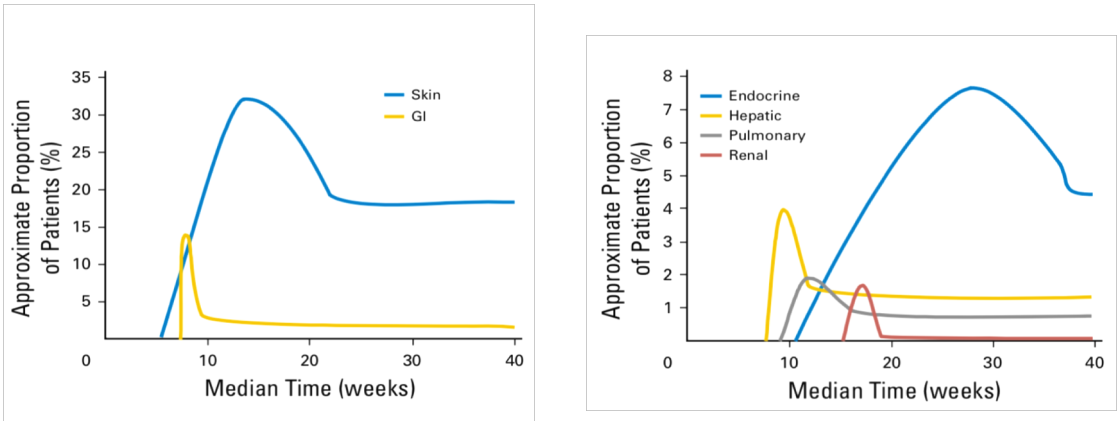


Figure 7 : Cinétique d'apparition des irAEs sous nivolumab, en fonction du temps

Concernant les effets rhumatologiques et musculo-squelettiques, le délai médian d'apparition rapporté dans la littérature est d'environ 30 à 300 jours, avec des valeurs extrêmes allant de 1 à 650 jours [56,57,64,77].

D. Facteurs de risque

1. Pathologie auto-immune et dysimmunité

Les données de tolérance concernant les patients atteints de pathologies auto-immunes sont relativement rares, dans la mesure où ces derniers ont été exclus de la plupart des essais cliniques. En effet, le mécanisme d'action des IPCI fait craindre qu'une stimulation immunitaire supplémentaire conduise à une activation immunitaire cliniquement inacceptable chez des patients présentant une auto-immunité préexistante, sous forme de poussées de la pathologie sous-jacente ou sous forme de nouvelles manifestations auto-immunes. Les données disponibles viennent donc pour la plupart d'études post-AMM.

Dans la série de Johnson DB. et col., parmi 30 patients atteints de maladies auto-immunes traités par ipilimumab, 27% ont présenté une exacerbation de leur maladie de grade 3 à 5 nécessitant l'introduction d'un traitement (en dehors des grades 5), dont un patient atteint de PR et un patient atteint d'arthrite. Par ailleurs, 33% des patients ont présenté un irAEs de grade 3 à 5 sans lien avec leur pathologie auto-immune et 50% n'ont présenté aucun irAEs [78].

Dans la série de Menzies AM. et col., parmi 52 patients atteints de maladies auto-immunes traités par anti-PD-1, 38% ont présenté une poussée auto-immune (avec 4% d'interruption de traitement) et 29% ont présenté un irAE conventionnel (avec 8% d'interruption de traitement). De manière intéressante, 52% (14/27) des patients atteints de pathologies rhumatologiques ont présenté une exacerbation de leur

maladie, alors qu'aucun patient aux antécédents de pathologies gastro-intestinales, neurologiques ou pulmonaires n'a présenté de poussée. Ces irAEs et aggravations auto-immunes étaient généralement de faible grade et ont répondu aux traitements standards [79].

Dans la série de Tison A. et col. [80], parmi 112 patients atteints de maladies auto-immunes traités par IPCI, 71% ont présenté un irAEs : une poussée pathologie auto-immune préexistante dans 47% des cas, ou un irAE sans lien avec leur pathologie auto-immune dans 42% des cas (dont 30% de cas sévères), ou bien les deux dans 18% des cas. L'arrêt définitif du traitement a été nécessaire pour 21% des patients, en raison d'une toxicité immunitaire résistante au traitement immunosuppresseur.

Ainsi, s'il semble exister un risque de poussée ou d'aggravation chez les patients aux antécédents de maladie auto-immune, la fréquence des irAEs sans lien avec la pathologie auto-immune apparaît en revanche similaire aux données issues des essais cliniques. Ce paramètre ne constitue donc pas un facteur de risque clairement établi de développer une toxicité auto-immune sous IPCI dans la population générale, et ne devrait pas contre-indiquer l'utilisation d'un IPCI [81].

Par ailleurs, des données concernant des patients ayant présenté une toxicité immunologique sous anti-CTLA-4 et traités par la suite par anti-PD-1 ne montrent que très peu de récidives (4,5 %), ni plus de dysimmunité induite (23 %) [82].

2. Dose d'IPCI

Selon plusieurs essais cliniques, il existe une relation dose-dépendante en ce qui concerne l'incidence et la gravité des effets indésirables chez les patients traités par ipilimumab. L'une d'elles rapporte que les effets indésirables apparaissaient chez 61% des patients traités à la dose de 3 mg/kg *versus* 79% à la dose 10 mg/kg [83]. La fréquence d'apparition des effets indésirables de grade 3 à 4 liés à l'ipilimumab apparaît aussi dose dépendante : aucun effet indésirable de grade 3 à 4 n'a été observé à la dose de 0,3 mg/kg contre 7% à la dose 3 mg/kg et 25% à la dose de 10 mg/kg [84].

En revanche, il n'a pas été observé de lien entre la dose et la fréquence ou la gravité des effets indésirables chez les patients traités par pembrolizumab [85] ou par nivolumab [53]. Selon une analyse de l'innocuité en fonction de l'exposition au nivolumab (à une posologie variant de 1 à 10 mg/kg tous les 15 jours) chez 647 patients atteints de CBNPC, il n'a pas été montré d'association entre le risque d'apparition d'effets indésirables et la dose par cure [61]. Une méta-analyse incluant 6350 patients traités par anti-PD-1 provenant de 16 essais cliniques de phase 2 et 3 n'a pas retrouvé de lien entre l'incidence de pneumopathies et la dose utilisée [87].

Par ailleurs, une exposition prolongée au nivolumab ne semble pas être à l'origine de toxicité cumulative [88].

3. Association d'IPCI

L'étude CheckMate 032, incluant 216 patients atteints de CBNPC, rapportait 30% d'effets indésirables de grade 3 ou 4 dans le bras nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg, 19% dans le bras nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg et 13% dans le bras nivolumab 3 mg/kg en monothérapie [89]. Dans le même sens, l'étude de suivi à 4 ans de CheckMate 067 incluant 945 patients traités pour un mélanome, des irAEs de grades 3 et 4 étaient rapportés chez 55% des patients sous combinaison thérapeutique (nivolumab plus ipilimumab), contre 22% des patients sous nivolumab seul et 28% des patients sous ipilimumab seul [54]. Une revue systématique de la littérature portant sur 11 essais a objectivé un risque relatif (RR) plus important de développer un irAEs chez les patients traités par combinaison d'IPCI (ipilimumab plus nivolumab), par rapport aux patients sous monothérapie pour les irAEs dermatologiques (RR de 1,89 pour les rashs), gastro-intestinaux (RR de 4,45 pour les colites), hépatiques (RR de 4,29 pour l'augmentation des transaminases), pulmonaires (RR de 2,92 pour les pneumonies) et endocriniens (RR 4,25 pour les hypophysites) [90].

Concernant les effets indésirables rhumatologiques, comme déjà évoquée précédemment, la fréquence des arthralgies était moins importante chez les patients sous nivolumab et ipilimumab en monothérapie (respectivement 7,7% et 6,1% des patients) que sous combinaison thérapeutique (10,5% des patients) d'après l'étude de suivi sur 4 ans de CheckMate 067 [54]. Dans la série de 21 cas rapporté par Le Burel S. et col., la prévalence estimée de pathologie auto-immunes (syndrome de Gougerot-Sjören et PR immunopositive) était de 0,6% dans le groupe anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie *versus* 2,5% dans le groupe anti-PD-1 + anti-CTLA-4 ; la prévalence d'autres atteintes rhumatologiques (PPR, rhumatisme psoriasique et polyarthrite séronégative) était respectivement de 1,2% *versus* 2,5% [77].

Ainsi, l'administration combinée d'anti-PD-1 et d'anti-CTLA-4 semble donc constituer un facteur de risque clairement identifié de développer un irAEs, la synergie anti-tumorale recherchée apparaissant également à l'origine d'une addition d'effets toxiques.

4. Microbiote intestinal

La composition du microbiote intestinal pourrait avoir un rôle dans l'apparition de toxicités digestives sous anti-CTLA-4 : un microbiote enrichi en *Faecalibacterium* et en *Firmicutes* serait associé à un risque plus important de colites induites par l'ipilimumab [91], alors que la présence de bactéries du genre *Bacteroidetes* serait au contraire associée à un plus faible risque de développer une colite sous ipilimumab [92].

E. Biomarqueurs prédictifs de survenue d'un irAE

Certains auteurs semblent établir un lien entre marqueurs immunologiques et irAEs. Il a été montré une association entre le taux basal d'IL-17 et le développement de colite chez 35 patients atteints de mélanome traités par anti-CTLA-4 [93]. Une étude rétrospective portant sur 101 patients atteints de mélanome traités par nivolumab a montré qu'une augmentation du nombre de globules blancs et une diminution du nombre de lymphocytes étaient associées à l'apparition d'irAEs sévères [94]. Toujours dans le mélanome, Lim et col. ont établi un score CYTOX prédictif des irAEs sévères [95]. Il semblerait également qu'il puisse y avoir un rôle des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes T régulateurs (modèle préclinique) sur l'apparition des irAEs [96].

Une analyse des modifications du profil d'expression génique détectées à partir du sang périphérique de 162 patients, échantillonné avant ou dans les premiers temps du traitement par ipilimumab, a permis d'identifier des biomarqueurs potentiels associés à la survenue d'irAEs gastro-intestinaux, tels que le CD177 et CEACAM1, marqueurs d'activation des polynucléaires neutrophiles. Néanmoins, en raison de la faible sensibilité de ces biomarqueurs, ils ne peuvent pas être utilisés seuls pour prédire l'apparition d'irAEs gastro-intestinaux [97].

F. Prise en charge thérapeutique

La gestion des effets indésirables sous IPCI a pour objectif de contrôler l'inflammation induite sans diminuer l'efficacité anti-tumorale. Des recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) dédiées à la prise en charge thérapeutique des irAEs ont été publiées en 2018 [98].

Un traitement symptomatique est le plus souvent adapté pour la prise en charge des événements indésirables de grade 1 et 2. La corticothérapie est généralement le traitement immunosuppresseur de première intention des effets de grade 2 persistants et des atteintes plus sévères. La posologie, souvent comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/jour, ainsi que la durée du traitement dépendent de chaque type d'irAE. La plupart d'entre eux se résolvent en 6 à 12 semaines. En cas de cortico-résistance, des agents immunomodulateurs ou immunosuppresseurs peuvent être introduits. L'interruption temporaire ou définitive du traitement est parfois nécessaire, en fonction du rapport bénéfice/risque de chaque situation [73,98].

Concernant la prise en charge des effets indésirables rhumatologiques, la distinction entre les atteintes de type inflammatoire et non inflammatoire est à prendre en considération dans la décision thérapeutique. Dans le premier cas, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), d'antalgiques ou de traitements locaux est souvent satisfaisante. Pour les atteintes articulaires de type inflammatoire, une corticothérapie orale à la dose de 10 à 20 mg/jour et jusqu'à 1 mg/kg/jour

d'équivalent prednisone peut être initiée. Si la corticothérapie ne permet pas un contrôle satisfaisant des symptômes, ou à but d'épargne cortisonique, un csDMARD (csDMARD, *Conventional Synthetic Drug Modifing the Activity of the Rheumatic Disease*) peut être proposé dans un second temps. Les plus utilisés sont le méthotrexate, l'hydroxychloroquine et la salazopyrine. Plus rarement, un DMARD biologique (bDMARD) peut être nécessaire en cas d'échec d'une corticothérapie et/ou des csDMARDs. Les anti-TNF (généralement l'infliximab voire l'etanercept) peuvent alors être utilisés dans ce contexte. Le tocilizumab (anti-IL-6R) pourrait aussi constituer une alternative satisfaisante aux corticoïdes et aux anti-TNF [56,97–99].

La prise en charge initiale des myosites repose également sur une corticothérapie, introduite à partir du moment où le patient présente une élévation importante de la créatine kinase (CK) ou une faiblesse musculaire. En cas d'atteinte sévère, l'introduction de méthylprednisonone intraveineuse (IV) peut être nécessaire. Une résistance aux corticoïdes peut nécessiter le recours aux immunoglobulines IV, à la plasmaphérèse ou à un immunosuppresseur [98].

Si la prise en charge des atteintes rhumatologiques sous IPCI nécessite parfois le recours aux corticoïdes, il a cependant été montré que l'introduction d'une corticothérapie à plus de 10 mg/jour d'équivalent de prednisone au moment de l'initiation de l'IPCI était associée à une moins bonne réponse au traitement et à une diminution de la durée de survie globale [101]. Il est donc recommandé de limiter l'emploi des immunosuppresseurs durant les premières semaines voire les premiers mois de traitement.

G. Impact des irAEs sur la réponse tumorale et la survie globale

L'apparition d'un effet indésirable sous IPCI semble être associée à une meilleure réponse au traitement et à une meilleure survie globale, selon plusieurs études. Un taux de réponse tumoral plus élevé a été observé chez les patients ayant eu un irAE sous anti-PD-1 pour un mélanome avancé ou pour un CBNPC [49,102]. Dans une étude chez 134 patients atteints de CBNPC, la médiane de survie était de 11,1 mois chez les patients sans irAE, alors qu'elle n'était pas atteinte chez les patients avec irAEs [103]. Toujours dans le CBNPC, une étude sur 91 patients confirme ces résultats : la médiane de survie globale était de 24,3 mois chez les patients ayant développé un irAE contre 5,3 mois chez les patients n'en ayant pas présenté [104].

Par ailleurs, certains types d'irAEs semblent être particulièrement associés à ces meilleurs pronostics. Les atteintes cutanées, et notamment le vitiligo dans le mélanome [105,106], ainsi que l'exanthème dans le CBNPC [102], semblent être associées à un taux plus élevé de réponse objective anti-tumorale, ainsi qu'à une meilleure survie globale. Des observations similaires ont été faites chez des patients atteints de CBNPC ayant développé une toxicité thyroïdienne [107]. De même pour les irAEs rhumatologiques qui

sont associés à des taux de réponse tumorale plus élevés en comparaison avec les patients sans effet indésirable [57].

Néanmoins, cette question reste controversée, certaines études ayant conclu à l'absence d'association entre la durée de survie globale et l'apparition d'irAEs [108], ou bien à une association entre l'apparition d'irAEs et la réponse tumorale sans que la survie globale n'ait été améliorée [109].

IV. Objectifs du travail

Plusieurs études ont montré une amélioration de la survie chez les patients ayant présenté un irAE lié au traitement. Dans le même sens, une étude a récemment établi une association positive entre les irAEs rhumatologiques liés aux IPCI et la réponse au traitement. Cependant, l'impact de leur apparition sur la survie globale n'a pas encore été étudié.

De plus, si la connaissance des effets indésirables induits par les IPCI s'affine au cours du temps, les atteintes rhumatologiques restent à l'heure actuelle encore peu décrites. La nécessité de comprendre et de gérer efficacement ces effets indésirables rhumatologiques est essentielle compte tenu de l'utilisation accrue des IPCI et du potentiel de réponse à long terme chez les patients traités.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés aux effets indésirables rhumatologiques et musculo-squelettiques induits par les IPCI.

Les objectifs de cette étude étaient les suivants :

- Déterminer si l'apparition d'un effet indésirable rhumatologique sous immunothérapie est associée à une meilleure survie
- Déterminer si l'apparition d'un effet indésirable rhumatologique sous immunothérapie est associée à une meilleure réponse tumorale
- Déterminer des facteurs de risque d'apparition d'effets indésirables rhumatologiques sous immunothérapie
- Déterminer si l'apparition d'un effet indésirable rhumatologique sous immunothérapie est associée à une meilleure survie et à une meilleure réponse tumorale en comparaison à l'apparition d'un effet indésirable dermatologique
- Déterminer si l'apparition d'un effet indésirable rhumatologique sous immunothérapie est associée à une meilleure survie et à une meilleure réponse tumorale en comparaison à l'apparition d'un autre effet indésirable
- Décrire les effets indésirables rhumatologiques

PATIENTS ET MÉTHODES

I. Conception de l'étude

Il s'agissait d'une étude ambispective, longitudinale, observationnelle et monocentrique menée du 1er décembre 2010 au 31 mai 2019 (date de point) au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Amiens-Picardie.

II. Critère d'éligibilité

Critères d'inclusions :

- Patients de plus de 18 ans
- Patients ayant reçu au moins une injection de nivolumab, pembrolizumab ou ipilimumab en monothérapie ou en combinaison thérapeutique (nivolumab + ipilimumab), au CHU Amiens-Picardie entre le 1er décembre 2010 et le 1er septembre 2018

Critère de non-inclusion :

- Patients traités par nivolumab, pembrolizumab ou ipilimumab en monothérapie ou en combinaison thérapeutique dans le cadre d'un essai clinique

III. Recueil des données

A. Modalités de recueil

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés des patients : le logiciel de prescription des chimiothérapies Chimio® et le dossier patient informatisé DxCare®. Les données collectées ont été reportées dans un fichier informatisé et anonymisées. Une liste de correspondance entre les numéros attribués aux patients sur le fichier informatisé et l'identité des patients inclus dans l'étude (sous forme du numéro d'identification NIP) a été établie et conservée sous forme cryptée.

Un courrier d'information a été envoyé aux patients inclus dans l'étude et vivants à la date de dernière information (DDI). La non-opposition des patients vus en consultation de rhumatologie et inclus dans l'étude a été recueillie par oral.

Le projet de recherche et les supports de recueils ont été approuvés par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) et enregistrés sous le numéro PI2018_843_0062.

B. Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient :

- Des données démographiques : âge, sexe, poids, taille, stade OMS, date de décès
- Les antécédents médicaux personnels (rhumatologiques, auto-immuns, oncologiques, cardio-vasculaires)
- Les antécédents d'intoxication tabagique et alcoolique
- Les données relatives au cancer : type histologique, localisation, date d'apparition, stade, mutations, statu PD-L1
- Les données relatives au traitement par IPCI : ligne de traitement, traitements antérieurs, date de la première cure, dose à la première cure, dose cumulée, nombre de cures
- Les effets indésirables apparus sous IPCI (seuls les effets indésirables imputables à l'IPCI ont été relevés ; cette imputabilité était basée sur des critères chronologiques et sémiologiques) :
    - Pour les effets indésirables non rhumatologiques : date d'apparition, grade, description clinique
    - Pour les effets indésirables rhumatologiques : date d'apparition, grade, description clinique, biologique et radiologique, traitement, évolution, durée, nécessité ou non d'espacer ou d'interrompre l'IPCI ; cette imputabilité a été vérifiée par deux médecins et un interne en pharmacie
- Les médicaments concomitants à l'apparition de l'effet indésirable rhumatologique
- La réponse tumorale sous IPCI : délai de réponse, meilleure réponse tumorale ; la réponse au traitement était recueillie à partir des conclusions des réunions de concertation multidisciplinaires (RCP) et des imageries de contrôle
- La durée de survie globale (calculée à partir de la date d'initiation de l'IPCI jusqu'au décès pour quelque cause que ce soit ou à la date du dernier examen de suivi)

Nous précisons que dans la mesure où le caractère immunologique des effets indésirables rhumatologiques que nous avons recueillis ne pouvait être clairement établi, nous avons choisi de ne pas utiliser le terme spécifique « irAEs » pour les définir.

IV. Critères de jugement

A. Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal était la survie globale des patients ayant présenté un effet indésirable rhumatologique (EIR) comparativement aux patients n'ayant présenté aucun effet indésirable (EI).

B. Critères de jugement secondaires

Nos critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Association entre l'apparition d'un EIR et la réponse tumorale
- Association entre l'apparition d'un EIR et les facteurs de risque supposés (l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel (IMC), les antécédents de pathologie rhumatologique, les antécédents de pathologie auto-immune autre, le tabagisme, l'intoxication alcoolique, la masse tumorale, la dose cumulée / durée de l'immunothérapie)
- Survie globale des patients ayant présenté un EIR comparativement aux patients ayant présenté un EI dermatologique (EID)
- Survie globale des patients ayant présenté un EIR comparativement aux patients ayant présenté un EI autre
- Survie globale des patients ayant présenté un EI comparativement aux patients n'ayant présenté aucun EI

V. Analyses statistiques

Les données descriptives sont exprimées en nombres et pourcentages pour les variables catégorielles, et en termes de moyenne ± écart-type ou en termes de médiane avec le minimum et le maximum pour les variables quantitatives, en fonction de leur distribution. La distribution des variables quantitatives a été appréciée visuellement et des tests de Shapiro Wilk ont été réalisés.

Afin de déterminer si l'apparition d'un EIR était associée à une meilleure survie, des courbes de Kaplan Meier ainsi qu'un test du log-rank ont été réalisés. Après vérification des conditions de validités, un modèle à risques proportionnels de Cox a été réalisé. Si un patient avait présenté plusieurs EIR, l'évènement (apparition d'un EIR) correspondait à la date du premier EIR.

La même méthodologie a été appliquée afin de déterminer si l'apparition d'un EIR sous immunothérapie était associée à une meilleure survie en comparaison à l'apparition d'un effet indésirable dermatologique et en comparaison à l'apparition d'un autre type d'effet indésirable.

Afin de comparer notre population aux données de la littérature, cette même méthodologie a été appliquée afin de déterminer si l'apparition d'un effet indésirable, peu importe l'atteinte, est associée à une meilleure survie et d'une meilleure réponse tumorale.

Afin de déterminer des facteurs prédictifs d'apparition d'effets indésirables rhumatologiques sous immunothérapie et de déterminer si l'apparition d'un effet indésirable rhumatologique est prédictive de la réponse tumorale, un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher ont été réalisés pour les variables catégorielles et un test t de Student ou un test de Wilcoxon ont été réalisés pour les variables quantitatives en fonction de leur distribution. Une régression logistique a été réalisée en ajustant sur les variables significativement associées ($p < 0,05$) à l'apparition d'un EIR de la précédente analyse.

RÉSULTATS

I. Population de l'étude

Deux cent soixante-six patients ont débuté un traitement par ipilimumab, nivolumab ou pembrolizumab, en monothérapie ou en association, entre le 1er décembre 2010 et le 1er septembre 2018. Deux patients ont été exclus en raison de données insuffisantes. Au total, 264 patients ont été inclus dans l'analyse.

II. Analyse descriptive

A. Caractéristiques démographiques

La moyenne d'âge de la population était de 65,3 ± 12,5 ans. Les patients étaient majoritairement en bon état général avec 34,8% des patients avec un score OMS à 0 et 42% avec un score OMS à 1. Soixante-cinq patients (24,6%) présentaient des antécédents rhumatologiques qui étaient dans 80% des cas des pathologies non inflammatoires (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et antécédents à l'introduction de l'immunothérapie

	Population totale n = 264
Âge (années), *m ± sd*	65,3 ± 12,5
Sexe	
Hommes, *n (%)*	171 (64,8)
Femmes, *n (%)*	93 (35,2)
Taille (cm), *m ± sd*	170,5 ± 8,9
Poids (kg), *m ± sd*	73,9 ± 17,6
IMC (kg/m²), *m ± sd*	25,4 ± 5,8
Stade OMS	
0, *n (%)*	92 (34,8)
1, *n (%)*	111 (42,0)
2, *n (%)*	41 (15,6)
3, *n (%)*	14 (5,3)
4, *n (%)*	6 (2,3)
Tabagisme	
Non, *n (%)*	84 (31,8)
Actuel, *n (%)*	52 (19,7)
Passé, *n (%)*	128 (48,5)
Alcool	
Non, *n (%)*	193 (73,1)
Oui, *n* (%)	71 (26,9)
Antécédents rhumatologiques, *n (%)*	65 (24,6)
Non inflammatoire, *n (%)*	52 (19,7)
Auto-immun, *n (%)*	1 (0,4)
Inflammatoire, *n (%)*	2 (0,8)
Micro-cristallin, *n (%)*	12 (4,5)
Antécédents d'autres pathologies auto-immunes, *n (%)*	24 (9,1)
Hypothyroïdie	13 (4,5)
Maladie de Basedow	1 (0,4)
Psoriasis	5 (1,9)
Hyperthyroïdie	1 (0,4)
Eczéma	1 (0,4)
Hépatite	1 (0,4)
Rectocolite hémorragique	1 (0,4)
Maladie de Crohn	1 (0,4)
Antécédent de cancer, *n (%)*	49 (18,6)

B. Description du cancer et des lignes thérapeutiques antérieures

La majorité des cancers étaient des tumeurs pleuro-pulmonaires (46,2%) et des mélanomes (33,7%), le plus souvent de stade IV (79,1%) (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Description du cancer à l'introduction de l'immunothérapie

	Population totale n = 264
Pleuro-pulmonaire, *n (%)*	123 (46,2)
Adénocarcinome bronchique	72
Carcinome épidermoïde bronchique	38
Carcinome indifférencié bronchique	7
Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules bronchique	2
Mésothéliome épithéloïde papillaire	1
Mésothéliome pleural biphasique	1
Adénocarcinome pleural	1
Carcinome épidermoïde thymique	1
Mélanome, *n (%)*	89 (33,7)
Urinaire, *n (%)*	24 (9,1)
Carcinome rénal	23
Carcinome rénal à cellules claires	21
Carcinome papillaire	2
Carcinome urothélial	1
ORL, *n (%)*	12 (4,5)
Carcinome épidermoïde ORL	10
Adénocarcinome ORL	1
Carcinome adénoïde kystique ORL	1
Lymphome de Hodgkin, *n (%)*	4 (1,5)
Digestif, *n (%)*	2 (0,8)
Carcinome hépato-cellulaire	1
Adénocarcinome colique	1
Carcinome épidermoïde cutané, *n (%)*	1 (0,4)
Adénocarcinome localisation inconnue, *n (%)*	5 (1,9)
Carcinome épidermoïde localisation inconnue, *n (%)*	4 (1,5)
Durée d'évolution du cancer avant la mise sous immunothérapie (mois), med [min – max]	15,7 [0,4 – 235,8]
Stade du cancer	
Stade I	2 (0,8)
Stade II	4 (1,5)
Stade III	49 (18,6)
Stade IV	209 (79,1)
Nombre de sites métastatiques, *m ± sd*	1,5 ± 1,2

Dans la majorité des cas (47,7%), le traitement par immunothérapie intervenait en 2ème ligne de traitement. Vingt-trois patients (8,7%) ont reçu 2 lignes d'immunothérapie et deux patients (0,8%) en ont reçu 3. (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Description des chimiothérapies administrées

	Population totale n = 264
Chimiothérapie conventionnelle antérieure[1], *n (%)*	153 (58,0)
Nombre de lignes, *n (%) / n' = 153*	1,4 ± 0,7
Thérapie ciblée antérieure[1], *n (%)*	45 (17,0)
Nombre de lignes, *n (%) / n' = 45*	1,5 ± 1,0
Au moins une ligne d'immunothérapie	264 (100)
Nivolumab, *n (%)*	153 (58,0)
Pembrolizumab, *n (%)*	91 (34,5)
Ipilimumab, *n (%)*	15 (5,7)
Nivolumab + Ipilimumab, *n (%)*	5 (1,8)
Au moins deux lignes d'immunothérapie	23 (8,7)
Nivolumab, *n (%) / n' = 23*	7 (30,4)
Pembrolizumab, *n (%) / n' = 23*	7 (30,4)
Ipilimumab, *n (%) / n' = 23*	9 (39,2)
Au moins trois lignes d'immunothérapie	2 (0,8)
Pembrolizumab, *n (%) / n' = 2*	1 (50,0)
Ipilimumab, *n (%) / n' = 2*	1 (50,0)
Ligne de traitement à laquelle intervient l'immunothérapie	
1ère ligne	80 (30,3)
2ème ligne	126 (47,7)
3ème ligne	40 (15,2)
4ème ligne	9 (3,4)
5ème ligne	7 (2,7)
6ème ligne	2 (0,7)

[1] A l'introduction de l'immunothérapie

C. Description des effets indésirables

1. Description générale

Au total, 50 effets indésirables rhumatologiques et 324 effets indésirables non rhumatologiques ont été relevés, soit 374 effets indésirables. Parmi les 264 patients de notre population, 39,8% n'ont pas présenté d'effet indésirable.

Parmi ces 374 effets indésirables, les plus fréquemment rapportés étaient cutanés (27,0%), gastro-intestinaux (18,4%), généraux (15,8%), rhumatologiques (13,4%), endocriniens (11,2%) (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Description des effets indésirables

	Population totale n = 264
Nombre de patients ayant présenté au moins un EIR, *n (%)*	43 (16,3)
Nombre de patients ayant présenté un seul EIR, *n (%) / n' = 43*	37 (86,1)
Nombre de patients ayant présenté 2 EIR, *n (%) / n' = 43*	5 (11,6)
Nombre de patients ayant présenté 3 EIR, *n (%) / n' = 43*	1 (2,3)
Nombre de patients ayant présenté un autre EI avant l'EIR, *n (%) / n' = 43*	26 (60,5)
Nombre total d'effets indésirables	374
Nombre total d'effets indésirables rhumatologiques, *n (%) / n' = 374*	50 (13,4)
Nombre total d'effets indésirables non rhumatologiques, *n (%) / n' = 374*	324 (86,6)
Cutanés, *n (%) / n' = 374*	101 (27,0)
Gastro-intestinaux, *n (%) / n' = 374*	69 (18,4)
Généraux, *n (%) / n' = 374*	59 (15,8)
Endocriniens, *n (%) / n' = 374*	42 (11,2)
Neurologiques, *n (%) / n' = 374*	12 (3,1)
Pulmonaires, *n (%) / n' = 374*	12 (3,1)
Hépatiques, *n (%) / n' = 374*	10 (2,7)
Hématologiques, *n (%) / n' = 374*	9 (2,3)
Néphrologiques, *n (%) / n' = 374*	4 (1,2)
Organes de la reproduction, *n (%) / n' = 374*	2 (0,6)
Auditifs, *n (%) / n' = 374*	1 (0,3)
Métaboliques, *n (%) / n' = 374*	1 (0,3)
Musculaires, *n (%) / n' = 374*	1 (0,3)
Oculaires, *n (%) / n' = 374*	1 (0,3)
Nombre d'effets indésirables par patient	
0, *n (%)*	105 (39,8)
1, *n (%)*	69 (26,1)
2, *n (%)*	41 (15,5)
3, *n (%)*	27 (10,2)
4, *n (%)*	11 (4,2)
5, *n (%)*	4 (1,5)
6, *n (%)*	4 (1,5)
7, *n (%)*	2 (0,8)
8, *n (%)*	1 (0,4)

EI : effet indésirable ; EIR : effet indésirable rhumatologique

2. Effets indésirables rhumatologiques

Quarante-trois patients ont développé un EIR après initiation de l'immunothérapie. Parmi eux, trois étaient atteints d'un rhumatisme inflammatoire préexistant (une PR, une PPR et une spondylarthrite ankylosante (SPA)), et dix-neuf présentaient des antécédents d'atteinte rhumatologique non inflammatoire préexistante. La majorité (86,1%) n'a présenté qu'un seul EIR. Certains patients ont présenté plusieurs EIR distincts : 5 patients ont présenté 2 EIR, 1 patient a présenté 3 EIR, soit au total 50 EIR pour 43 patients (**Tableau 5**).

Nous avons distingué deux catégories d'EIR en fonction de leur nature inflammatoire ou non inflammatoire (**Figure 8**).

Parmi les 50 EIR, nous avons identifié :

- Des atteintes musculo-squelettiques non inflammatoires (n = 18) :
    - Seize cas d'arthralgies d'horaire non inflammatoire et de localisation périphérique. Les douleurs pouvaient concerner les grosses articulations (épaules, coudes, genoux, hanches) ou les petites articulations (main, poignets, pieds, chevilles), avec cependant une atteinte nettement plus fréquente des grosses articulations. Dans trois cas, la CRP avait été dosée et était normale.
    - Un cas de lombalgie.
    - Un cas de tendinopathie bilatérale de la coiffe des rotateurs.
- Des atteintes musculo-squelettiques inflammatoires (n = 29) :
    - Treize cas d'arthralgies d'horaire inflammatoire. Les atteintes pouvaient concerner aussi bien les grosses que les petites articulations. La CRP était augmentée dans sept cas (non mesurée dans cinq cas et négative dans deux cas). Parmi les treize cas, deux EIR ont débuté au cours d'une première ligne d'IPCI et se sont poursuivis après modification de l'IPCI : dans le premier cas, il s'agissait de polyarthralgies persistantes après relais d'une combinaison thérapeutique nivolumab + ipilimumab par du nivolumab en monothérapie ; dans le second cas, il s'agissait d'arthralgies persistantes après remplacement du nivolumab par ipilimumab.
    - Sept cas d'arthrites microcristallines (goutte et chondrocalcinose) chez six patients. Un patient cumulait en effet deux atteintes distinctes : une goutte localisée à l'hallux et une chondrocalcinose (ou rhumatisme à pyrophosphate de calcium) du poignet. Un patient avec un antécédent de goutte a présenté un accès goutteux.
    - Six cas de rhumatismes inflammatoires :
        - Un cas de rhumatisme inflammatoire de type PPR, avec une atteinte typique des ceintures scapulaire et pelvienne. La CRP (*C Reactive Protein*) était augmentée à 60 mg/l et les anticorps anti-nucléaires (AAN) positifs. Les AINS

n'ayant pas permis de contrôler les douleurs, l'introduction de méthotrexate a été nécessaire, ce qui a permis une régression des symptômes.

- Un cas de polyarthrite inflammatoire chez un patient à l'antécédent de PPR. Le patient présentait une polyarthrite touchant les poignets, les MCP, les IPP et les genoux, associée à un syndrome inflammatoire biologique. Le FR et les anti-CCP étaient négatifs alors que les AAN étaient faiblement positifs. Initialement l'évolution a été favorable sous corticothérapie puis une recrudescence de la symptomatologie a nécessité l'introduction d'un traitement par méthotrexate. Le patient a également bénéficié de gestes infiltratifs locaux.
- Un tableau PR-like avec arthrites au niveau des mains et des pieds. Le bilan auto-immun montrait un FR faiblement positif pour les IgM et IgG (le reste du bilan auto-immun était négatif). Les douleurs étaient contrôlées par antalgiques de palier 2.
- Un cas d'aggravation de PR préexistante. Les crises douloureuses articulaires apparaissaient quelques jours après chaque cure de nivolumab, touchant préférentiellement les articulations des mains et des poignets, durant 24 à 48 heures, avec aggravation progressive des douleurs au fur et à mesure des cures. Le pic de CRP mesuré a atteint 150 mg/l. Les crises douloureuses étaient partiellement contrôlées par antalgiques de palier 3.
- Une poussée articulaire d'une SPA HLA-B27 positif, dont le traitement par méthotrexate avait été interrompu trois mois auparavant, en raison de l'introduction de l'immunothérapie. Les douleurs se sont amendées sous antalgiques de palier 2 et à l'aide de séances de kinésithérapie.
- Un cas de symptomatologie articulaire de type polyarthrite œdémateuse du sujet âgé (ou syndrome RS3PE) ayant débuté sous nivolumab puis s'étant aggravée sous vémurafénib. Les arthralgies concernaient les deux mains et les deux pieds. Les douleurs ont été contrôlées par une corticothérapie à 20 mg/jour et le traitement par vémurafénib a été poursuivi à posologie réduite.

- Une suspicion de myosite, avec douleurs musculaires à l'effort des membres inférieurs et supérieurs à l'effort. La créatine kinase (CK) était augmentée à 210 UI/l (norme : 46 -171 UI/l) et la myoglobine était augmentée à 186 UI/l (norme : < 97 UI /l), mais les anticorps anti-myosine étaient négatifs (électromyogramme réalisé, mais non contributif).
- Deux cas de myalgies. Dans le premier cas, il s'agissait de myalgies diffuses à l'effort. La CK était normale à 180 UI/l et le bilan auto-immun négatif. Le patient était sous rosuvastatine au long cours, qui a alors été interrompue. Dans le second cas, il s'agissait

de myalgies des membres inférieurs. La myoglobine était légèrement augmentée à 101 UI/l sans autre anomalie biologique notoire.

- Des arthralgies pour lesquelles la nature inflammatoire ou non inflammatoire n'a pas pu être bien caractérisée devant un manque de données dans le dossier médical (n = 3) : un cas d'arthralgie d'horaire mixte, de grade 1, résolutive sous traitement antalgique et deux cas d'arthralgie non caractérisés.

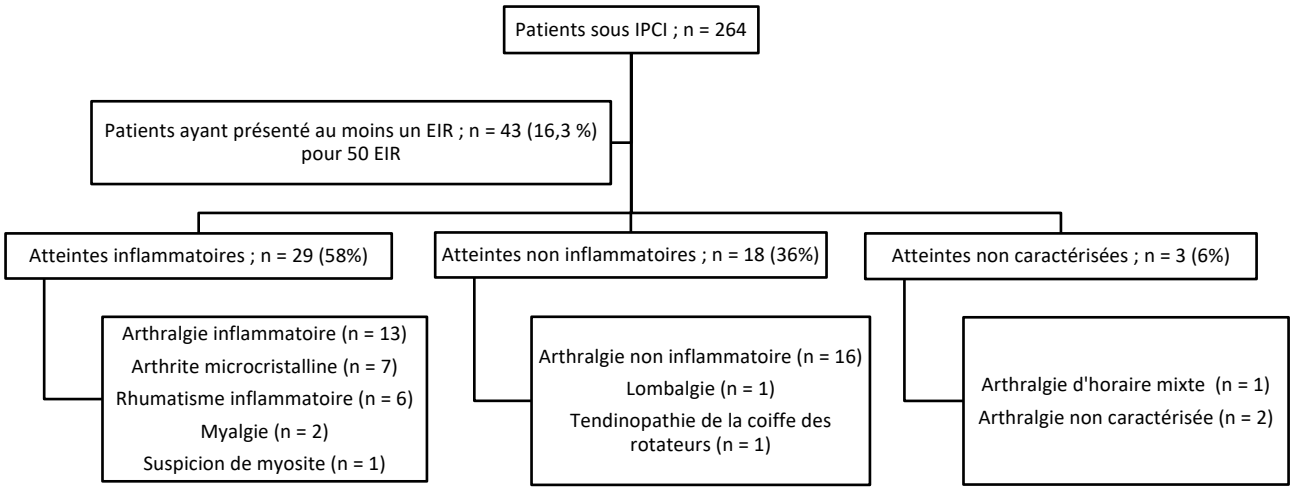


Figure 8 : Description des EIR

Concernant la sévérité des atteintes décrites, parmi les 50 EIR rapportés, 25 étaient de grade 1, 20 de grade 2 et 5 de grade 3.

Concernant la prise en charge thérapeutique des EIR :

- La prise en charge des arthralgies inflammatoires et non inflammatoires (hors rhumatismes inflammatoires) consistait, dans la majorité des cas, au recours aux antalgiques de palier 1 ou 2 ou aux AINS, en première intention. L'introduction de corticoïdes a été nécessaire chez 5 patients (3 cas d'atteintes inflammatoires et 2 cas d'atteintes non inflammatoires, dont 1 cas d'automédication), pour lesquels les douleurs n'étaient pas contrôlées par le traitement de première ligne. Deux patients ont bénéficié de traitements locaux (infiltration).
- Les atteintes microcristallines ont été traitées soit par l'introduction de colchicine pour les atteintes *de novo*, soit par l'augmentation de posologie d'allopurinol chez un patient qui présentait un accès goutteux sur une goutte préexistante.
- La suspicion de myosite a été traitée par corticoïdes d'emblée (prednisone à 50 mg/jour).
- Les myalgies ont été résolutives sous antalgiques de palier 1 et 2.
- La prise en charge des rhumatismes inflammatoires a été détaillée au cas par cas ci-dessus.

Une prise en charge non médicamenteuse par kinésithérapie a été nécessaire chez cinq patients (11,6%).

Dix-huit patients (41,8%) ont bénéficié d'un avis ou d'une consultation spécialisée de rhumatologie pour leur EIR.

Concernant l'évolution des EIR, trois d'entre eux (6%) n'étaient pas résolus et se poursuivaient après la date de dernière information (31 mai 2019).

3. Délais de survenue

Les délais de survenue des effets indésirables les plus fréquents (cutanés, gastro-intestinaux, endocriniens, rhumatologiques et hépatiques) sont représentés dans la **Figure 9** et le **Tableau 6**.

La médiane de survenue des EIR était de 18 semaines, avec des valeurs extrêmes variant de 0,1 à 133 semaines. Les effets les plus précoces étaient gastro-intestinaux (médiane à 8,1 semaines) et cutanés (médiane à 12 semaines) ; les plus tardifs étaient hépatiques (médiane à 20,9 semaines) (**Figure 9**).

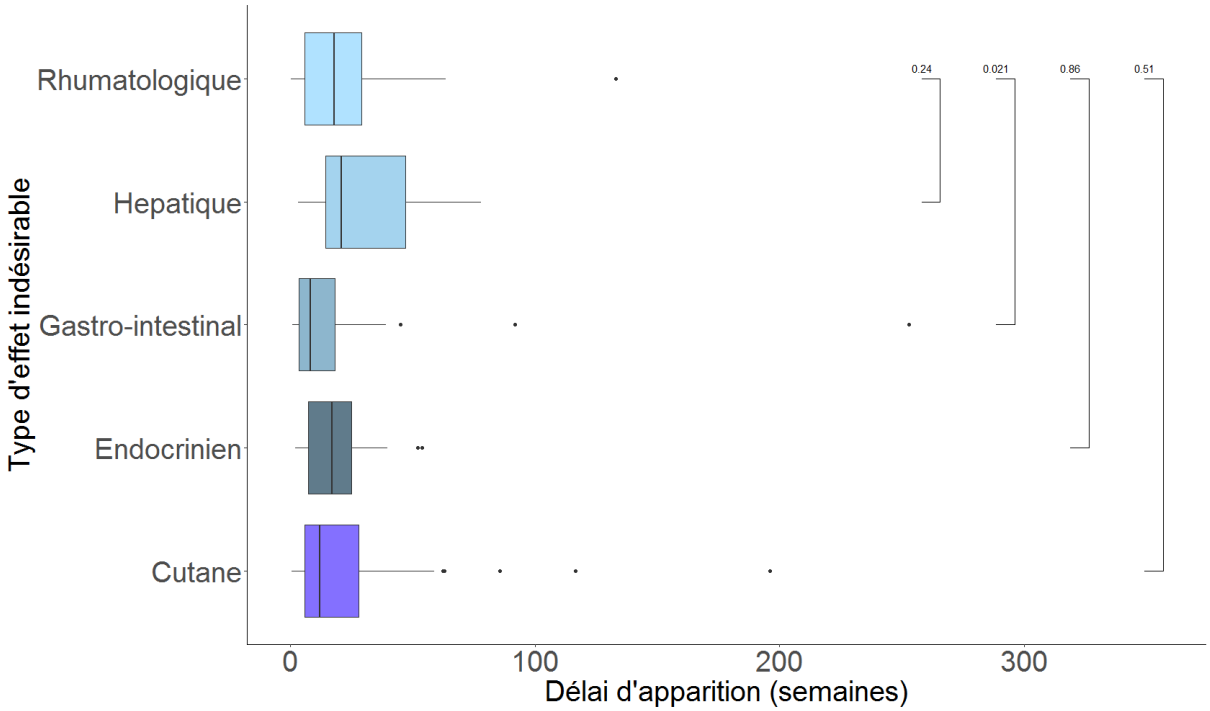


Figure 9 : Délai d'apparition des effets indésirables les plus fréquents et comparaisons avec les effets indésirables rhumatologiques

Les effets gastro-intestinaux étaient plus précoces que les EIR (p = 0,021). En revanche, il n'y avait pas de différence significative de délai d'apparition des autres EI comparés aux EIR (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Délai d'apparition en semaines des effets indésirables les plus fréquents

Type d'effet	Minimum	Q1	Médiane	Q3	Maximum	*p*
Rhumatologique	0,1	6,0	18	29,1	133,1	ref
Hépatique	3,1	14,4	20,9	47,1	78	0,240
Gastro-intestinal	0,9	3,6	8,1	18,3	253,1	0,021
Endocrinien	2,0	7,2	17,1	25,0	54,0	0,860
Cutané	0,6	6,0	12	27,9	196,1	0,510

III. Survie des patients ayant présenté au moins un effet indésirable rhumatologique, en comparaison avec les patients n'ayant pas présenté d'effet indésirable

Parmi les 43 patients ayant présenté au moins un EIR, 17 sont décédés et parmi les 105 patients n'ayant présenté aucun EI, 51 sont décédés.

La médiane de survie dans le groupe sans EI était de 42,7 semaines (IC 95% [25,6 – NA]) contre 131,6 semaines (IC 95% [69,3 – NA]) dans le groupe avec au moins un EIR (log-rank, p = 0,0045) (**Figure 10**).

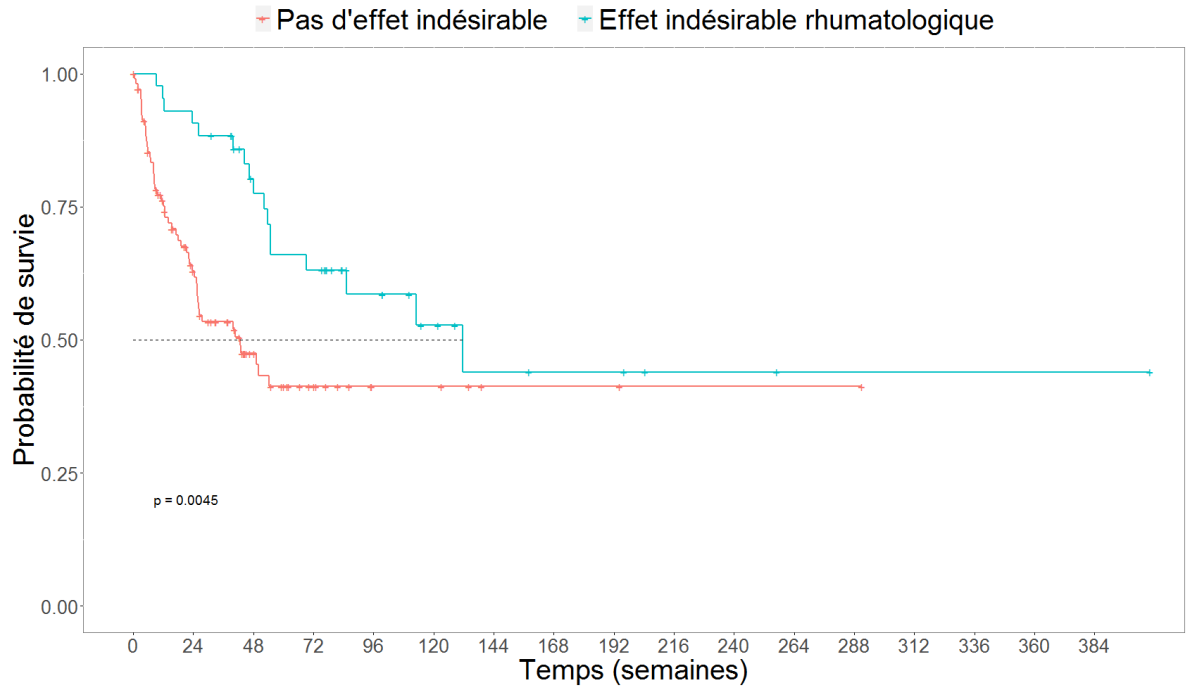


Figure 10 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients ayant présenté un EIR et de ceux n'ayant pas présenté d'EI

Après analyse multivariée (modèle de Cox), la survie globale des patients ayant présenté au moins un EIR était significativement supérieure à celle des patients n'ayant présenté aucun EI (HR : 0,54, IC 95% [0,30 – 0,98], p = 0,04). Par ailleurs, dans cette population, un score OMS supérieur à 0 était associé à une moins bonne survie (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'une meilleure survie globale (modèle de Cox)

Variable		N	Hazard ratio	p
Age		148	1.00 (0.97, 1.02)	0.80
Sexe	Homme	102	Reference	
	Femme	46	0.79 (0.44, 1.41)	0.43
IMC		148	1.01 (0.95, 1.07)	0.75
Antécédent cardiovasculaire	Non	52	Reference	
	Oui	96	0.69 (0.40, 1.19)	0.18
Tabagisme	Non	41	Reference	
	Oui	107	1.06 (0.51, 2.23)	0.87
Alcool	Non	106	Reference	
	Oui	42	0.99 (0.55, 1.77)	0.96
Durée d'évolution du cancer		148	0.99 (0.98, 1.00)	0.06
Score OMS	0	41	Reference	
	1	61	2.39 (1.04, 5.49)	0.04
	2	28	7.85 (3.09, 19.97)	<0.001
	>3	18	5.51 (2.08, 14.59)	<0.001
Mélanome	Non	110	Reference	
	Oui	38	1.26 (0.55, 2.91)	0.59
Effet indésirable rhumatologique	Non	105	Reference	
	Oui	43	0.54 (0.30, 0.97)	0.04

De plus, un score OMS à 0 semblait être associé à une meilleure réponse tumorale ($p < 0,01$), et un score OMS à 3 semblait être au contraire associé à une moins bonne réponse tumorale (p = 0,49) (**Annexe 1**).

IV. Facteurs de risques d'apparition d'effets indésirables rhumatologiques et réponse tumorale

Parmi les patients ayant présenté un EIR et les patients n'ayant pas présenté d'EI (n = 148), après analyse bivariée, un IMC élevé (p = 0,009), le tabagisme (actuel ou passé) (p = 0,013), le fait d'avoir un mélanome (p < 0,001), un score OMS à 0 ou 1 (très bon état général ou état général légèrement altéré) (p = 0,003), le fait d'être sous nivolumab (p < 0,001) et la durée de l'immunothérapie (p = 0,011) semblaient être des facteurs associés à l'apparition d'un EIR. L'âge, le sexe, un antécédent de pathologie rhumatologique, quelle que soit sa nature, n'étaient pas des facteurs de risque d'apparition d'un EIR sous immunothérapie dans notre population d'étude (**Tableau 8**).

D'autre part, l'apparition d'un EIR semblait être associée à une meilleure réponse tumorale, avec 76,8% (33/43) de patients répondeurs dans le groupe EIR contre 21,0% (22/105) de répondeurs dans le groupe sans EI (p < 0,001) (**Tableau 9**).

Tableau 8 : Description de la population et analyse bivariée des patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients n'ayant pas présenté d'EI

	Population n = 148	**Pas d'EI n = 105**	**EIR n = 43**	***p***
Démographie				
Âge (années), *m ± sd*	65,1 ± 11,4	65,1 ± 11,8	65,1 ± 10,4	0,366
Sexe				
Hommes, *n (%)*	102 (68,9)	73 (69,5)	29 (67,4)	0,958
Femmes, *n (%)*	46 (31,1)	32 (30,5)	14 (32,6)	
Taille (cm), *m ± sd*	170,70 ± 8,67	170,80 ± 9,15	170,7 ± 7,48	0,956
Poids (kg), *m ± sd*	73,7 ± 16,57	71,63 ± 16,76	78,76 ± 15,12	0,017*
IMC (kg/m²), *m ± sd*	25,25 ± 5,34	24,52 ± 5,38	27,02 ± 4,85	0,009*
Antécédents				
Tabagisme				
Non, *n (%)*	41 (27,7)	25 (23,9)	16 (37,2)	0,013*
Actuel, *n (%)*	31 (20,9)	18 (17,1)	13 (30,2)	
Passé, *n (%)*	76 (51,4)	62 (59,0)	14 (32,6)	
Alcool				
Non, *n (%)*	106 (71,6)	72 (68,6)	34 (79,1)	0,278
Oui, *n (%)*	42 (28,4)	33 (31,4)	9 (20,9)	
Rhumatologique, *n (%)*	45 (30,4)	28 (26,7)	17 (39,5)	0,178
Mécanique, *n (%)*	35 (23,6)	23 (21,9)	12 (27,9)	0,571
Auto-immun, *n (%)*	1 (0,7)	0	1 (2,3)	0,291
Inflammatoire, *n (%)*	2 (1,4)	1 (1,0)	1 (2,3)	0,499
Micro-cristallin, *n (%)*	10 (6,8)	5 (4,8)	5 (11,6)	0,155
Autres pathologies auto-immunes, *n (%)*	13 (8,8)	10 (9,5)	3 (7,0)	0,757
Cancer, *n (%)*	27 (18,2)	21 (20,0)	6 (14,0)	0,486
Histoire néoplasique actuelle				
Type de cancer				
Pulmonaire, *n (%)*	75 (50,7)	57 (54,3)	18 (41,9)	0,233
Mélanome, *n (%)*	38 (25,7)	18 (17,1)	20 (46,5)	< 0,001*
Rein, *n (%)*	16 (10,8)	12 (11,4)	4 (9,3)	1,000
ORL, *n (%)*	10 (6,8)	9 (8,6)	1 (2,3)	0,282
Hématologique, *n (%)*	1 (0,7)	1 (1,0)	0	1,000
Carcinome épidermoïde cutané, *n (%)*	1 (0,7)	1 (1,0)	0	1,000
Adénocarcinome localisation inconnue, *n (%)*	3 (2,0)	3 (2,9)	0	0,557
Carcinome épidermoïde localisation inconnue, *n (%)*	3 (2,0)	3 (2,9)	0	0,557
Durée d'évolution du cancer avant la mise sous immunothérapie (mois), *med [min – max]*	14,0 [0,4 – 214,0]	12,5 [0,8 – 145,3]	15,7 [0,4 – 214,0]	0,227

Tableau 8 (suite)

	Population n = 148	Pas d'EI n = 105	EIR n = 43	*p*
Cancer métastatique, *n (%)*	115 (77,7)	82 (78,1)	33 (76,7)	1,000
Nombre de sites métastatiques, *m ± sd*	1,5 ± 1,3	1,7 ± 1,3	1,4 ± 1,1	0,286
Stade OMS [1]				
0, *n (%)*	41 (27,7)	20 (19,0)	21 (48,8)	
1, *n (%)*	61 (41,2)	45 (42,9)	16 (37,2)	0,003*
2, *n (%)*	28 (18,9)	23 (21,9)	5 (11,6)	
3, *n (%)*	13 (8,8)	12 (11,4)	1 (2,3)	
4, *n (%)*	5 (3,4)	5 (4,8)	0	
Chimiothérapies antérieures				
Conventionnelle, *n (%)*	92 (62,2)	69 (65,7)	23 (53,5)	0,228
Nombre de lignes / *n' = 92, n (%)*	1,3 ± 0,62	1,29 ± 0,60	1,35 ± 0,71	0,702
Thérapie ciblée, *n (%)*	27 (18,2)	19 (18,1)	8 (18,6)	1,000
Nombre de lignes / *n' = 27, n (%)*	1,63 ± 1,18	1,37 ± 0,76	2,25 ± 1,75	0,138
Immunothérapie, *n (%)*	3 (2,0)	0	3 (7,0)	-
Immunothérapie actuelle [2]				
Nivolumab, *n (%)*	101 (68,2)	78 (74,3)	23 (53,5)	0,023*
Dose cumulée [3] (mg) */ n' = 101, med [min – max]*	1029 [88 – 14220]	999 [141 – 9474]	1068 [88 – 14220]	0,262
Pembrolizumab, *n (%)*	43 (29,1)	26 (24,8)	17 (39,5)	0,110
Dose cumulée [3] (mg) */ n' = 43, med [min – max]*	837,5 [150,0 – 5175,0]	760 [175 – 5175]	1200 [150 – 2950]	0,120
Ipilimumab, *n (%)*	6 (4,1)	2 (1,9)	4 (9,3)	0,059
Dose cumulée [3] (mg) */ n' = 43, med [min – max]*	297,5 [200 – 1200]	765 [330 – 1200]	232,5 [200 – 500]	0,240
Durée [4] (semaines), *med [min – max]*	10,1 [0,0 – 133,1]	9,7 [0 – 91,3]	18,0 [0,4 – 133,1]	0,011*

[1] Pour le groupe EIR : stade au moment de l'EI / Pour le groupe pas d'EI : stade à la fin de l'immunothérapie où à la date de fin de suivi
[2] Deux patients ont eu une association de deux immunothérapies
[3] Pour le groupe EIR : dose cumulée jusqu'à l'apparition du 1er EIR / Pour le groupe pas d'EI : dose cumulée à la fin de l'immunothérapie ou à la date de fin de suivi
[4] Pour le groupe EIR : durée jusqu'à l'apparition du 1er EIR / Pour le groupe pas d'EI : durée jusqu'à la fin de l'immunothérapie ou jusqu'à la date de fin de suivi

Tableau 9 : Réponse tumorale en analyse bivariée chez les patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients n'ayant pas présenté d'EI

	Population n = 148	Pas d'EI n = 105	EIR n = 43	*p*
Meilleure réponse tumorale (critères RECIST)				
Répondeurs, *n (%)*	55 (37,2)	22 (21,0)	33 (76,8)	< 0,001*
Réponse complète, *n (%)*	8 (5,4)	4 (3,8)	4 (9,3)	0,256
Réponse partielle, *n (%)*	12 (8,1)	4 (3,8)	8 (18,6)	0,009*
Stabilité, *n (%)*	35 (23,6)	14 (13,3)	21 (48,8)	< 0,001*
Non-répondeurs (progression), *n (%)*	80 (54,1)	71 (67,6)	9 (20,9)	< 0,001*
Réponse dissociée	3 (2,0)	2 (1,9)	1 (2,3)	1,000
Inconnu, *n (%)*	10 (6,8)	10 (9,5)	0	-
Délai (semaines) / *n' = 138 med [min – max]*	11,1 [3,6 – 121]	*n' = 95* 9,2 [3,6 – 71]	*n' = 43* 12,7 [6,4 – 121]	< 0,001*

Après analyse multivariée (régression logistique), il n'y avait pas d'association significative entre les facteurs prédictifs d'EIR retrouvés en analyse bivariée et l'apparition d'un EIR.

D'autre part, l'apparition d'un EIR était fortement associée à la réponse tumorale (OR = 9,67, IC 95% [3,05 – 26,29], $p < 0,001$) (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Facteurs de risques d'apparition d'un EIR et réponse tumorale chez les patients ayant présenté un EIR (régression logistique)

Variable		N	Odds ratio	p
IMC		138	1.02 (0.92, 1.13)	0.66
Tabagisme	Non	38	Reference	
	Oui	100	1.16 (0.39, 3.64)	0.79
Mélanome	Non	102	Reference	
	Oui	36	2.49 (0.58, 11.24)	0.22
OMS	0	16	Reference	
	1	39	4.68 (0.62, 98.12)	0.19
	2	56	3.48 (0.51, 71.54)	0.28
	> 3	27	3.01 (0.36, 66.86)	0.37
Nivolumab	Non	45	Reference	
	Oui	93	1.14 (0.39, 3.53)	0.82
Durée de l'immunothérapie		138	0.98 (0.95, 1.01)	0.15
Répondeurs	Non	83	Reference	
	Oui	55	9.67 (3.59, 28.34)	<0.001
Délai de réponse tumorale		138	1.03 (1.00, 1.08)	0.13
(Intercept)			0.01 (0.00, 0.39)	0.02



N = 138 car la réponse tumorale était inconnue chez 10 patients

V. Association entre dose cumulée et apparition d'un effet indésirable rhumatologique

Après analyse bivariée, il n'y avait pas d'association entre la dose cumulée des immunothérapies et l'apparition d'un EIR (**Tableau 9**). Ce résultat a été conforté d'une part, par la durée de l'immunothérapie qui n'est pas non plus un facteur associé à l'apparition d'effet indésirable rhumatologique après ajustement (**Tableau 10**) et d'autre part, par une analyse de sensibilité et de spécificité à l'aide de courbes ROC (**Figure 11** et **Figure 12**) dont l'aire sous la courbe est médiocre (57,7% pour le nivolumab et 64,3% pour le pembrolizumab). Cette analyse de sensibilité et de spécificité n'a pas été réalisée pour l'ipilimumab compte-tenu du faible nombre de patients ayant reçu cette immunothérapie dans cette analyse (6 patients au total).

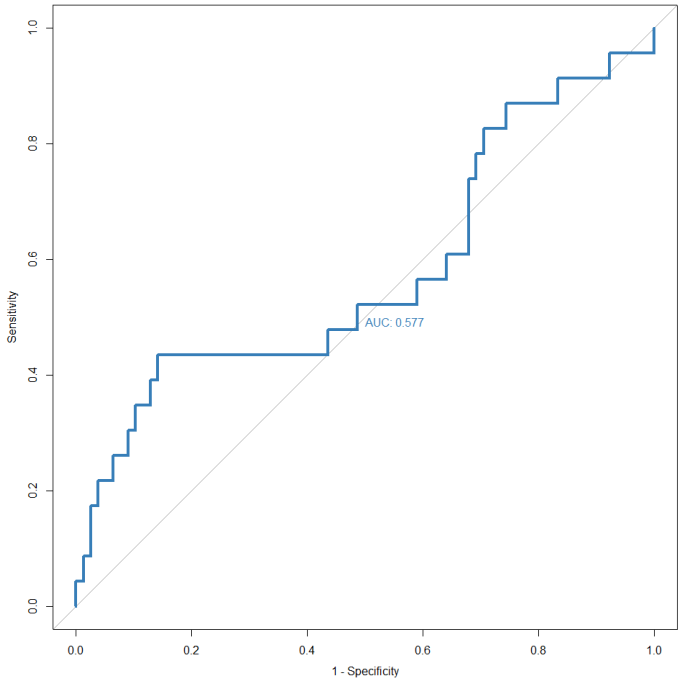


Figure 11 : Courbe ROC dose cumulée de nivolumab

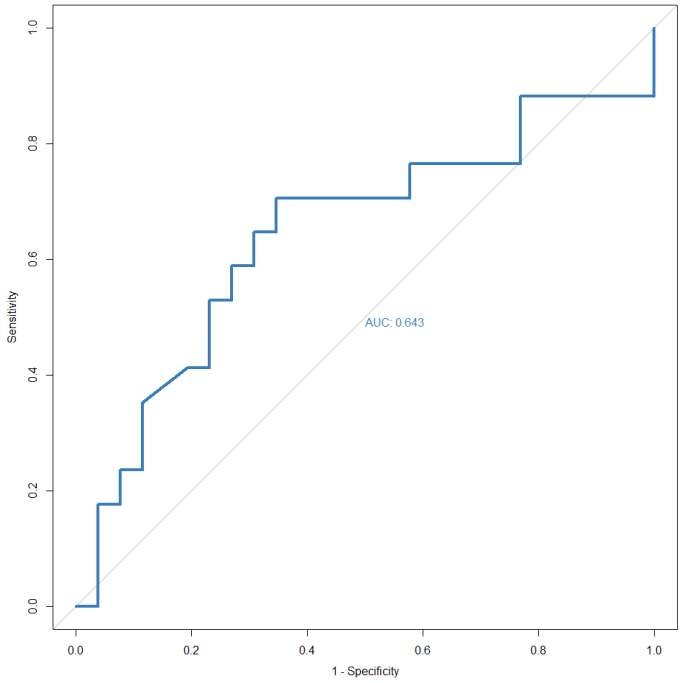


Figure 12 : Courbe ROC dose cumulée de Pembrolizumab

VI. Survie des patients ayant présenté au moins un effet indésirable rhumatologique, en comparaison aux effets indésirables dermatologiques

Parmi les patients ayant présenté un EIR et les patients ayant présenté un EID (n = 97), après analyse bivariée, il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes en termes de facteurs de risque potentiels de présenter un EIR et en termes de réponse tumorale (**Tableau 11** et **Tableau 12**).

Tableau 11 : Description de la population et analyse bivariée des patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients ayant présenté au moins un EID

	Population totale n = 97	**EID n = 54**	**EIR n = 43**	***p***
Démographie				
Age (années), *m ± sd*	65,8 ± 14,1	66,7 ± 16,4	65,1 ± 10,4	0,308
Sexe				
Hommes, *n (%)*	62 (63,9)	33 (61,1)	29 (67,4)	0,666
Femmes, *n (%)*	35 (36,1)	21 (38,9)	14 (32,6)	
Taille (cm), *m ± sd*	170,3 ± 8,81	170,0 ± 9,81	170,7 ± 7,48	0,718
Poids (kg), *m ± sd*	76,78 ± 17,02	75,16 ± 18,32	78,76 ± 15,12	0,298
IMC (kg/m²), *m ± sd*	26,39 ± 5,26	25,88 ± 5,55	27,02 ± 4,85	0,288
Antécédents				
Tabagisme				
Non, *n (%)*	37 (38,1)	21 (38,9)	16 (37,2)	0,499
Actuel, *n (%)*	24 (24,7)	11 (20,4)	13 (30,2)	
Passé, *n (%)*	36 (37,1)	22 (40,7)	14 (23,6)	
Alcool				
Non, *n (%)*	76 (78,4)	42 (77,8)	34 (79,1)	1,000
Oui, *n (%)*	21 (21,6)	12 (22,2)	9 (20,9)	
Rhumatologique, *n (%)*	30 (30,9)	13 (24,1)	17 (39,5)	0,157
Mécanique, *n (%)*	23 (23,7)	11 (20,4)	12 (27,9)	0,531
Auto-immun, *n (%)*	1 (1,0)	0	1 (2,3)	0,443
Inflammatoire, *n (%)*	1 (1,0)	0	1 (2,3)	0,443
Micro-cristallin, *n (%)*	6 (6,2)	1 (1,9)	5 (11,6)	0,085
Autres pathologies auto-immunes, *n (%)*	9 (9,3)	6 (11,1)	3 (7,0)	0,727
Cancer, *n (%)*	17 (17,5)	11 (20,4)	6 (14,0)	0,437

Tableau 11 (suite)

	Population totale n = 97	**EID n = 54**	**EIR n = 43**	***p***
Histoire néoplasique actuelle				
Type de cancer				
Pulmonaire, *n (%)*	37 (38,1)	19 (35,2)	18 (41,9)	0,644
Mélanome, *n (%)*	48 (49,5)	28 (51,9)	20 (46,5)	0,750
Rein, *n (%)*	7 (7,2)	3 (5,6)	4 (9,3)	0,696
ORL, *n (%)*	1 (1,0)	0	1 (2,3)	0,443
Hématologique, *n (%)*	1 (1,0)	1 (1,9)	0	0,443
Adénocarcinome localisation inconnue, *n (%)*	1 (1,0)	1 (1,9)	0	0,443
Durée d'évolution du cancer avant la mise sous immunothérapie (mois), med [min – max]	17,2 [0,4 – 235,8]	18,1 [0,9 – 235,8]	15,7 [0,4 – 214,0]	0,684
Cancer métastatique, *n (%)*	77 (79,4)	44 (81,5)	33 (76,7)	0,749
Nombre de sites métastatiques, *m ± sd*	1,47 ± 1,17	1,54 ± 1,21	1,4 ± 1,1	0,557
Stade OMS				
0, *n (%)*	43 (44,3)	22 (40,7)	21 (48,8)	0,548
1, *n (%)*	42 (43,3)	26 (48,1)	16 (37,2)	
2, *n (%)*	10 (10,3)	5 (9,3)	5 (11,6)	
3, *n (%)*	1 (1,0)	0	1 (2,3)	
4, *n (%)*	1 (1,0)	1 (1,9)	0	
Chimiothérapies antérieures				
Conventionnelle, *n (%)*	51 (52,6)	28 (51,9)	23 (53,5)	1,000
Nombre de lignes / *n' = 51*, *n (%)*	1,43 ± 0,7	1,50 ± 0,69	1,35 ± 0,71	0,446
Thérapie ciblée, *n (%)*	14 (14,4)	6 (11,1)	8 (18,6)	0,452
Nombre de lignes, *n' = 14*, *n (%)*	1,79 ± 1,42	1,17 ± 0,41	2,25 ± 1,75	0,198
Immunothérapie, *n (%)*	7 (7,2)	3 (5,6)	4 (9,3)	0,696
Immunothérapie actuelle				
Nivolumab, *n (%)*	47 (48,5)	24 (44,4)	23 (53,5)	0,496
Pembrolizumab, *n (%)*	42 (43,3)	25 (46,3)	17 (39,5)	0,645
Ipilimumab, *n (%)*	9 (9,3)	5 (9,3)	4 (9,3)	1,000
Durée de l'immunothérapie[1] (semaines), *med [min – max]*	13,4 [0,4 – 133,1]	12,0 [2,0 – 85,7]	18,0 [0,4 – 133,1]	0,535

[1] Durée entre l'introduction de l'immunothérapie et l'apparition de l'effet indésirable

Tableau 12 : Réponse tumorale en analyse bivariée chez les patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients ayant présenté au moins un EID

	Population totale n = 97	EID n = 54	EIR n = 43	*p*
Meilleure réponse tumorale (critères RECIST)				
Répondeurs, *n (%)*	73 (75,3)	40 (74,1)	33 (76,8)	0,947
Réponse complète, *n (%)*	11 (11,3)	7 (13,0)	4 (9,3)	0,750
Réponse partielle, *n (%)*	19 (19,6)	11 (20,4)	8 (18,6)	1,000
Stabilité, *n (%)*	43 (44,3)	22 (40,7)	21 (48,8)	0,554
Non-répondeurs (progression), *n (%)*	20 (20,6)	11 (20,4)	9 (20,9)	1,000
Réponse dissociée	3 (3,1)	2 (3,7)	1 (2,3)	1,000
Délai (semaines), *med [min – max]*	14,5 [6,4 – 186,3]	15,1 [6,9 – 186,3]	12,7 [6,4 – 121]	0,574

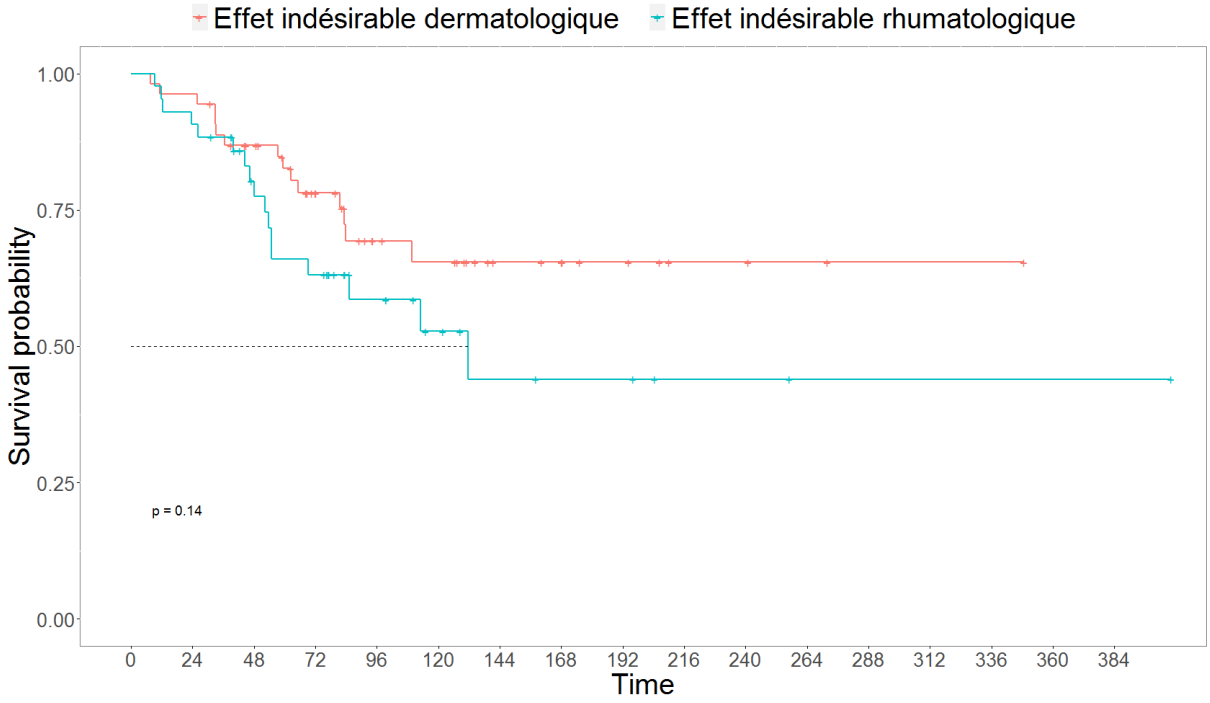


Figure 13 : Courbes de survie Kaplan Meier des patients ayant présenté un EIR et de ceux ayant présenté un EID

Dans cette population (n = 97), 32 patients sont décédés, dont 17 chez ceux ayant présenté au moins un EIR et 15 chez ceux ayant présenté un EID.

La médiane de survie dans le groupe avec EID n'a pas été atteinte. Elle était de 131,6 semaines (IC 95% [69,3 – NA]) dans le groupe avec au moins un EIR (**Figure 13**).

Il n'y a cependant pas de différence significative en termes de survie chez les patients ayant présenté un EIR comparativement à ceux ayant présenté un EID (log-rank, $p = 0,16$).

VII. Survie des patients ayant présenté au moins un effet indésirable rhumatologique, en comparaison avec les patients ayant présenté d'autres effets indésirables

Parmi les patients ayant présenté un EIR et les patients ayant présenté un autre EI (n = 159), après analyse bivariée, les antécédents rhumatologiques (p = 0,006), notamment micro-cristallins (p = 0,016) semblaient être des facteurs prédictifs d'apparition d'un EIR. D'autre part, les EIR apparaissaient de manière significativement plus précoce que l'ensemble des autres EI (p < 0,001) (**Tableau 13**).

Tableau 13 : Description de la population et analyse bivariée des patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients ayant présenté au moins un EI (tous EI confondus)

	Population totale n = 159	**EI autres n = 116**	**EIR n = 43**	***p***
Démographie				
Age (années), *m ± sd*	64,4 ± 12,9	64,0 ± 13,7	65,1 ± 10,4	0,480
Sexe				
Hommes, *n (%)*	98 (61,6)	69 (59,5)	29 (67,4)	0,464
Femmes, *n (%)*	61 (38,4)	47 (40,5)	14 (32,6)	
Taille (cm), *m ± sd*	170,3 ± 8,7	170,1 ± 9,1	170,7 ± 7,48	0,726
Poids (kg), *m ± sd*	75,3 ± 18,1	74,0 ± 19,0	78,76 ± 15,12	0,141
IMC (kg/m²), *m ± sd*	26,0 ± 6,0	25,6 ± 6,3	27,0 ± 4,9	0,174
Antécédents				
Tabagisme				
Non, *n (%)*	59 (37,1)	43 (37,1)	16 (37,2)	0,192
Actuel, *n (%)*	34 (21,4)	21 (18,1)	13 (30,2)	
Passé, *n (%)*	66 (41,5)	52 (44,8)	14 (32,6)	
Alcool				
Non, *n (%)*	121 (76,1)	87 (75,0)	34 (79,1)	0,679
Oui, *n (%)*	38 (23,9)	29 (25,0)	9 (20,9)	
Rhumatologique, *n (%)*	37 (23,3)	20 (17,2)	17 (39,5)	0,006*
Mécanique, *n (%)*	29 (18,2)	17 (14,7)	12 (27,9)	0,090
Auto-immun, *n (%)*	1 (0,6)	0	1 (2,3)	0,270
Inflammatoire, *n (%)*	1 (0,6)	0	1 (2,3)	0,270
Micro-cristallin, *n (%)*	7 (4,4)	2 (1,7)	5 (11,6)	0,016*
Autres pathologies auto-immunes, *n (%)*	14 (8,8)	11 (9,5)	3 (7,0)	0,760
Cancer, *n (%)*	28 (17,6)	22 (19,0)	6 (14,0)	0,640

Tableau 13 (suite)

	Population totale n = 159	**EI autres n = 116**	**EIR n = 43**	***p***
Histoire néoplasique actuelle				
Type de cancer				
Pulmonaire, *n (%)*	65 (40,9)	47 (40,5)	18 (41,9)	1,000
Mélanome, *n (%)*	71 (44,7)	51 (44,0)	20 (46,5)	0,915
Rein, *n (%)*	12 (7,5)	8 (6,9)	4 (9,3)	0,736
ORL, *n (%)*	3 (1,9)	2 (1,7)	1 (2,3)	1,000
Hématologique, *n (%)*	3 (1,9)	3 (2,6)	0	0,564
Adénocarcinome localisation inconnue, *n (%)*	2 (1,3)	2 (1,7)	0	1,000
Carcinome épidermoïde localisation inconnue, *n (%)*	1 (0,6)	1 (0,9)	0	1,000
Durée d'évolution du cancer avant la mise sous immunothérapie (mois), med [min – max]	18,9 [0,4 – 235,8]	19,1 [0,7 – 235,8]	15,7 [0,4 – 214,0]	0,858
Cancer métastatique, *n (%)*	128 (80,5)	95 (81,9)	33 (76,7)	0,615
Nombre de sites métastatiques, *m ± sd*	1,4 ± 1,1	1,4 ± 1,1	1,4 ± 1,1	0,995
Stade OMS				
0, *n (%)*	72 (45,3)	51 (44,0)	21 (48,8)	0,810
1, *n (%)*	66 (41,5)	50 (43,1)	16 (37,2)	
2, *n (%)*	18 (11,3)	13 (11,2)	5 (11,6)	
3, *n (%)*	2 (1,3)	1 (0,9)	1 (2,3)	
4, *n (%)*	1 (0,6)	1 (0,9)	0	
Chimiothérapies antérieures				
Conventionnelle, *n (%)*	84 (52,8)	61 (52,6)	23 (53,5)	1,000
Nombre de lignes / *n' = 84, n (%)*	1,5 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,4 ± 0,7	0,217
Thérapie ciblée, *n (%)*	26 (16,4)	18 (15,5)	8 (18,6)	0,821
Nombre de lignes / *n' = 26, n (%)*	1,4 ± 1,1	1,1 ± 0,3	2,3 ± 1,8	0,097
Immunothérapie, *n (%)*	6 (3,8)	2 (1,7)	4 (9,3)	0,046
Immunothérapie actuelle				
Nivolumab, *n (%)*	79 (49,7)	56 (48,3)	23 (53,5)	0,685
Pembrolizumab, *n (%)*	69 (43,4)	52 (44,8)	17 (39,5)	0,676
Ipilimumab, *n (%)*	14 (8,8)	10 (8,6)	4 (9,3)	1,000
Durée de l'immunothérapie[1] (semaines), *med [min – max]*	26,3 [0 – 175,1]	31,6 [0 – 175,1]	18,0 [0,4 – 133,1]	< 0,001*

[1] Durée entre l'introduction de l'immunothérapie et l'apparition d'un effet indésirable

Par ailleurs, la réponse tumorale était similaire entre les deux groupes (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Réponse tumorale en analyse bivariée chez les patients ayant présenté au moins un EIR, en comparaison aux patients ayant présenté au moins un EI (tous EI confondus)

	Population totale n = 159	EI autres n = 116	EIR n = 43	p
Meilleure réponse tumorale (critères RECIST)				
Répondeurs, *n (%)*	109 (68,6)	76 (65,5)	33 (76,8)	0,245
Réponse complète, *n (%)*	22 (13,8)	18 (15,5)	4 (9,3)	0,440
Réponse partielle, *n (%)*	26 (16,4)	18 (15,5)	8 (18,6)	0,635
Stabilité, *n (%)*	61 (38,4)	40 (34,5)	21 (48,8)	0,142
Non-répondeurs (progression), *n (%)*	41 (25,8)	32 (27,6)	9 (20,9)	0,517
Réponse dissociée	9 (5,7)	8 (6,9)	1 (2,3)	0,446
Délai (semaines), *med [min – max]*	13,5 [1,9 – 380,4]	14,0 [1,9 – 380,4]	12,7 [6,4 – 121]	0,636

Concernant l'analyse de la survie entre le groupe EIR et le groupe autres EI, les courbes de survie se croisent, l'hypothèse des risques proportionnels n'est donc pas vérifiée. Il n'est pas possible d'interpréter ces résultats dans ces conditions (**Annexe 1**).

VIII. Survie des patients ayant présenté au moins un effet indésirable en comparaison avec les patients n'en ayant pas présenté

Parmi les patients ayant présenté un EI et les patients n'ayant pas présenté d'EI (n = 264), après analyse bivariée, un IMC élevé ($p = 0,048$), le tabagisme ($p = 0,018$), le fait d'avoir un mélanome ($p < 0,001$), un cancer ORL ($p = 0,015$), le fait d'être sous nivolumab ($p < 0,001$) et un score OMS à 0 ou 1 ($p < 0,001$) étaient des facteurs associés à l'apparition d'un effet indésirable (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Description de la population et analyse bivariée des patients ayant présenté au moins un EI, en comparaison aux patients n'ayant pas présenté d'EI

	Population totale n = 264	**Pas d'EI n = 105**	**EI n = 159**	***p***
Démographie				
Âge (années), *m ± sd*	65,3 ± 12,5	63,7 ± 11,8	64,3 ± 13,0	0,740
Sexe				
Hommes, *n (%)*	171 (64,8)	73 (69,5)	98 (61,6)	0,237
Femmes, *n (%)*	93 (35,2)	32 (30,5)	61 (38,4)	
Taille (cm), *m ± sd*	170,5 ± 8,9	170,8 ± 9,2	171,0 ± 8,7	0,664
Poids (kg), *m ± sd*	73,9 ± 17,6	71,6 ± 16,8	75,3 ± 18,1	0,097
IMC (kg/m²), *m ± sd*	25,4 ± 5,8	24,5 ± 5,4	26,0 ± 6,0	0,048*
Antécédents				
Tabagisme				
Non, *n (%)*	84 (31,8)	25 (23,8)	59 (37,1)	0,018*
Actuel, *n (%)*	52 (19,7)	18 (17,1)	34 (21,4)	
Passé, *n (%)*	128 (48,5)	62 (59,0)	66 (41,5)	
Alcool				
Non, *n (%)*	193 (73,1)	72 (68,6)	121 (76,1)	0,227
Oui, *n (%)*	71 (26,9)	33 (31,4)	38 (23,9)	
Rhumatologique, *n (%)*	65 (24,6)	28 (26,7)	37 (23,3)	0,631
Mécanique, *n (%)*	52 (19,7)	23 (21,9)	29 (18,2)	0,565
Auto-immun, *n (%)*	1 (0,4)	0	1 (0,6)	0,538
Inflammatoire, *n (%)*	2 (0,8)	1 (1,0)	1 (0,6)	1,000
Micro-cristallin, *n (%)*	12 (4,5)	5 (4,8)	7 (4,4)	1,000
Autres pathologies auto-immunes, *n (%)*	24 (9,1)	10 (9,5)	14 (8,8)	0,831
Cancer, *n (%)*	49 (18,6)	21 (20,0)	28 (17,6)	0,744

Tableau 15 (suite)

	Population totale n = 264	**Pas d'EI n = 105**	**EI n = 159**	***p***
Histoire néoplasique actuelle				
Type de cancer				
Pulmonaire, *n (%)*	122 (46,2)	57 (54,3)	65 (40,9)	0,442
Mélanome, *n (%)*	89 (33,7)	18 (17,1)	71 (44,7)	< 0,001*
Rein, *n (%)*	24 (9,1)	12 (11,4)	12 (7,5)	0,285
ORL, *n (%)*	12 (4,5)	9 (8,6)	3 (1,9)	0,015*
Hématologique, *n (%)*	4 (1,5)	1 (1,0)	3 (1,9)	1,000
Carcinome épidermoïde cutané, *n (%)*	1 (0,4)	1 (1,0)	0	0,499
Adénocarcinome localisation inconnue, *n (%)*	5 (1,9)	3 (2,9)	2 (1,3)	0,389
Carcinome épidermoïde localisation inconnue, *n (%)*	4 (1,5)	3 (2,9)	1 (0,6)	0,304
Durée d'évolution du cancer avant la mise sous immunothérapie (mois), med [min – max]	15,7 [0,4 – 235,8]	12,5 [0,8 – 145,3]	18,9 [0,4 – 235,8]	0,077
Présence de métastases, *n (%)*	209 (79,2)	82 (78,1)	127 (79,9)	0,847
Nombre de sites métastatiques, *m ± sd*	1,5 ± 1,2	1,7 ± 1,3	1,4 ± 1,1	0,230
Stade OMS				
0, *n (%)*	92 (34,8)	20 (19,0)	72 (45,3)	< 0,001*
1, *n (%)*	111 (42,0)	45 (42,9)	66 (41,5)	
2, *n (%)*	41 (15,5)	23 (21,9)	18 (11,3)	
3, *n (%)*	14 (5,3)	12 (11,4)	2 (1,3)	
4, *n (%)*	6 (2,3)	5 (4,8)	1 (0,6)	
Chimiothérapies antérieures				
Conventionnelle, *n (%)*	153 (58,0)	69 (65,7)	84 (52,8)	0,051
Nombre de lignes / *n' = 153*, *n (%)*	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,6	1,5 ± 0,8	0,043*
Thérapie ciblée, *n (%)*	45 (17,0)	19 (18,1)	26 (16,4)	0,840
Nombre de lignes / *n' = 45*, *n (%)*	1,5 ± 1,0	1,5 ± 0,8	1,5 ± 1,1	0,349
Immunothérapie, *n (%)*	3 (1,1)	0	3 (1,9)	-
Immunothérapie*				
Nivolumab, *n (%)*	158 (59,8)	78 (74,3)	80 (50,3)	< 0,001*
Pembrolizumab, *n (%)*	91 (34,5)	26 (24,8)	65 (40,9)	0,010*
Ipilimumab, *n (%)*	19 (7,2)	2 (1,9)	17 (10,7)	0,007*
Durée[1] (semaines), *med [min – max]*	7,9 [0 – 113,7]	9,7 [0 – 91,3]	7,0 [0,4 – 113,7]	0,938

[1] Pour le groupe EI : durée jusqu'à l'apparition du 1er EIR / Pour le groupe pas d'EI : durée jusqu'à la fin de l'immunothérapie ou jusqu'à la date de fin de suivi

D'autre part, l'apparition d'un effet indésirable, quelle que soit sa nature, semblait être prédictive d'une bonne réponse tumorale (**Tableau 16**).

Tableau 16 : Réponse tumorale en analyse bivariée chez les patients ayant présenté au moins un EI, en comparaison aux patients n'ayant pas présenté d'EI

	Population totale n = 264	Pas d'EI n = 105	EI n = 159	*p*
Meilleure réponse tumorale (critères RECIST)				
Répondeurs, *n (%)*	130 (49,2)	22 (21,0)	108 (67,9)	< 0,001*
Réponse complète, *n (%)*	26 (9,8)	4 (3,8)	22 (13,8)	0,017*
Réponse partielle, *n (%)*	30 (11,4)	4 (3,8)	26 (16,4)	0,004*
Stabilité, *n (%)*	74 (28,0)	14 (13,3)	60 (37,7)	< 0,001*
Non-répondeurs (progression), *n (%)*	112 (42,4)	71 (67,6)	41 (25,8)	< 0,001*
Réponse dissociée	12 (4,5)	2 (1,9)	10 (6,3)	0,220
Inconnu, *n (%)*	10 (3,8)	10 (9,5)	0	-
Délai (semaines) / *n' = 254* ***med [min – max]***	12,0 [1,9 – 380,4]	*n' = 95* 9,2 [3,6 – 71]	*n' = 159* 13 [1,9 – 380,4]	< 0,001

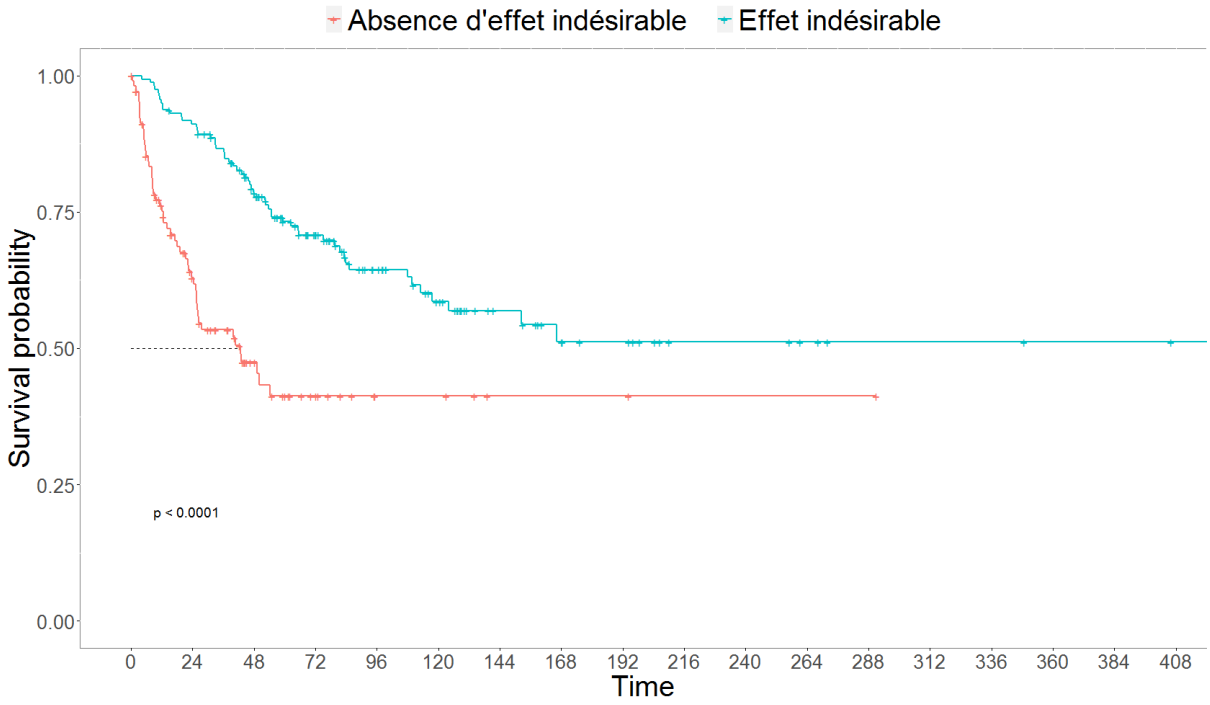


Figure 14 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients ayant présenté un EI comparé aux patients n'ayant pas présenté d'EI

Dans cette population (n = 264), 107 patients sont décédés, dont 56 chez ceux ayant présenté au moins un EI et 51 chez ceux n'ayant présenté aucun effet indésirable.

La médiane de survie dans le groupe sans EI était de 42,7 semaines (IC 95% [25,6 – NA]). Elle n'a pas été atteinte dans le groupe avec au moins un EI (log-rank, $p < 0,001$) (**Figure 15**).

Après analyse multivariée (modèle de Cox), la survie globale des patients ayant présenté au moins un EI est significativement supérieure à celle des patients n'ayant présenté aucun EI (HR : 0,44, IC 95% [0,29 – 0,68], $p < 0,001$). Par ailleurs, un score OMS élevé à l'introduction de l'IPCI était associé à une moins bonne survie **(Tableau 17)**.

Tableau 17 : Facteurs prédictifs d'une meilleure survie globale (modèle de Cox)

Variable		N	Hazard ratio		p
Age		264		0.99 (0.97, 1.01)	0.271
Sexe	Homme	171		Reference	
	Femme	93		0.73 (0.46, 1.16)	0.180
IMC		264		1.00 (0.97, 1.04)	0.848
Antécédent cardiovasculaire	Non	99		Reference	
	Oui	165		0.79 (0.51, 1.23)	0.294
Tabagisme	Non	84		Reference	
	Oui	180		1.11 (0.63, 1.94)	0.713
Alcool	Non	193		Reference	
	Oui	71		1.00 (0.64, 1.58)	0.993
Durée d'évolution du cancer		264		1.00 (0.99, 1.00)	0.341
Score OMS	0	92		Reference	
	1	111		2.27 (1.32, 3.90)	0.003
	2	41		6.41 (3.31, 12.43)	<0.001
	>3	20		4.56 (2.09, 9.95)	<0.001
Effet indésirable	Non	105		Reference	
	Oui	159		0.44 (0.29, 0.68)	<0.001

Après analyse multivariée (régression logistique), un stade OMS avancé (> 3) était associé à l'absence d'effet indésirable (OR = 0,09, IC 95% [0,02 – 0,37], $p = 0,002$) (**Tableau 18**).

D'autre part, l'apparition d'un effet indésirable, quel qu'il soit était associée à une bonne réponse tumorale (OR = 5,59 [3,05 – 10,57], $p < 0,001$).

Tableau 18 : Facteurs de risque d'apparition d'un EI et réponse tumorale chez les patients ayant présenté un EI (régression logistique)

Variable		N	Odds ratio	p
IMC		254	1.00 (0.94, 1.06)	0.914
Tabagisme	Non	81	Reference	
	Oui	173	0.97 (0.45, 2.11)	0.947
Mélanome	Non	167	Reference	
	Oui	87	2.48 (0.97, 6.61)	0.062
OMS	0	90	Reference	
	1	106	0.73 (0.34, 1.57)	0.426
	2	40	0.51 (0.19, 1.34)	0.174
	> 3	18	0.09 (0.02, 0.37)	0.002
Nivolumab	Non	104	Reference	
	Oui	150	0.74 (0.36, 1.55)	0.426
Répondeurs	Non	124	Reference	
	Oui	130	5.59 (3.05, 10.57)	<0.001
(Intercept)			1.19 (0.17, 8.20)	0.862

N = 245 car la réponse tumorale était inconnue chez 10 patients

DISCUSSION

Cette étude ambispective, réalisée sur une cohorte de 264 patients traités par IPCI au CHU d'Amiens durant une période de 8 ans, avait pour objectif principal d'évaluer la survie globale des patients ayant présenté un EIR. À notre connaissance, cette étude est la première à montrer que les EIR sous IPCI sont associés à une meilleure survie globale. En effet, la médiane de survie chez les patients ayant présenté un EIR était significativement plus longue que celle des patients n'ayant pas présenté d'EI (respectivement 131,6 semaines *versus* 42,7 semaines). L'analyse multivariée a confirmé ce résultat. Nos observations vont donc dans le même sens que ceux obtenus dans des études ayant comparé la survie globale chez les patients n'ayant pas présenté d'EI avec les patients ayant présenté au moins un irAE [80,104], un irAE thyroïdien [104], ou un irAE dermatologique [105,106]. De plus, nous avons observé une meilleure réponse tumorale chez les patients ayant présenté un EIR, comparé aux patients n'ayant pas présenté d'EI, confirmant ainsi les récentes observations de l'étude de Kostine M. et col. [57]. L'apparition d'un EIR pourrait donc constituer un potentiel facteur prédictif de meilleure survie chez les patients traités par IPCI. L'hypothèse principale est que l'apparition d'une toxicité d'origine immunologique sous IPCI refléterait la bonne activation du système immunitaire nécessaire à leur action anti-tumorale. Des néo-antigènes tumoraux et des antigènes des tissus sains pourraient être à l'origine de réactions croisées menant à l'apparition des irAEs, notamment rhumatologiques et musculo-squelettiques [73]. Par ailleurs, nous avons identifié un second facteur ayant eu une influence sur la survie globale, qui est le score OMS. En effet, après analyse multivariée, les patients présentant un score OMS à 0 à l'introduction de l'immunothérapie, soit en très bon état général, avaient une meilleure survie que les patients avec un score OMS à 1, 2 ou 3. De plus, en analyse bivariée, la réponse tumorale était également plus importante dans le groupe des patients ayant un score OMS à 0. Enfin, nous n'avons pas retrouvé d'association entre mélanome et survie globale en analyse multivariée. D'après les données de la littérature, le mélanome aurait un meilleur taux de réponse tumorale par rapport aux autres types de cancers (CBNPC, carcinome rénal et carcinome ORL) [51]. Dans notre population, nous n'avons pas retrouvé de résultats similaires : comparativement aux autres types de cancer, le mélanome n'était associé ni à une meilleure survie ni à une meilleure réponse tumorale après ajustement.

L'étude des facteurs associés à une efficacité des IPCI est particulièrement intéressante compte tenu du fait que seule une proportion limitée de patients répond au traitement [51]. L'identification de marqueurs prédictifs de réponse au traitement est ainsi un axe de recherche majeur dans le domaine de l'immunothérapie anti-tumorale. L'hypothèse selon laquelle l'apparition des EIR pourrait constituer un marqueur précoce de réponse tumorale utilisable en pratique clinique reste néanmoins difficile à établir, car dans notre étude, le délai médian d'apparition des EIR était de 18 semaines alors que la première évaluation radiologique avait eu lieu plus tôt, généralement après 9 à 12 semaines de traitement. Par ailleurs, ce délai médian de 18 semaines était cohérent avec les données de la littérature et se situait dans

l'intervalle des valeurs extrêmes des médianes de survenue des EIR déjà rapportées, à savoir de 4 à 45 semaines selon les études [57,64,77].

Afin de savoir si l'apparition d'un EIR était un facteur associé à la survie de manière semblable à l'apparition d'un EID, déjà identifié comme tel dans de précédentes études [105,110], nous avons comparé la courbe de survie des patients ayant présenté un EIR avec celle des patients ayant présenté un EID. Nous n'avons pas montré de différence significative entre les deux courbes. L'apparition d'EIR pourrait donc être considérée comme associée à une meilleure survie, au même titre que l'apparition d'un EID. Nous avons également cherché à savoir si l'apparition d'un EI (tous EI confondus) était associée à une meilleure réponse tumorale et à une meilleure survie, en comparaison avec les patients sans EI. La médiane de survie dans le groupe sans EI était de 42,7 semaines alors qu'elle n'était pas atteinte dans le groupe avec au moins un EI. L'analyse multivariée a confirmé que la survie dans le groupe des patients avec EI était significativement plus élevée que dans le groupe des patients sans EI, de même pour la réponse tumorale. Nos résultats sont donc sur ce point également similaires à ceux obtenus dans de précédentes études [104,109,111].

Dans cette étude, nous avons recherché des facteurs de risque de développer un EIR. Ceci présente un intérêt pour la compréhension des mécanismes associés à leur apparition, et pourrait permettre d'identifier les patients à risque en amont, pour une prise en charge thérapeutique rapide et optimale. En analyse bivariée, un IMC élevé, le tabagisme, le fait d'être atteint de mélanome, un faible stade OMS (bon état général), le fait d'être sous nivolumab et la durée de l'immunothérapie semblaient être des facteurs de risque d'apparition d'un EIR. Concernant l'association entre apparition d'un EIR et mélanome en analyse bivariée, une précédente étude a rapporté des observations similaires, avec une fréquence plus importante des arthralgies et des myalgies chez les patients atteints de mélanome, en comparaison avec les patients atteints de carcinome rénal [55]. L'association entre apparition d'un EIR et nivolumab en analyse bivariée concorde avec des observations similaires déjà rapportées, montrant une fréquence plus importante des toxicités rhumatologiques chez les patients traités par anti-PD-1 que chez les patients traités par anti-CTLA-4 [55,61]. Certaines données physiopathologiques retrouvées dans la littérature pourraient permettre de mieux comprendre ce phénomène. D'une part, des arthrites ont été observées chez des souris *knock-ou*t pour le gène PD-1, mais pas chez des souris knock-out pour le gène CTLA-4 [112,113]. De plus, des mutations hétérozygotes de CTLA-4 chez l'homme ont été associées à de graves désordres immunitaires, mais pas à des manifestations rhumatismales [114]. Enfin, certains polymorphismes des gènes de CTLA-4 [115] et de PD-1 [116–118] étaient associés à une susceptibilité plus importante vis-à-vis de la PR. En analyse multivariée, il n'y avait en revanche plus d'association significative entre les précédents facteurs de risque d'EIR et l'apparition d'un EIR. Il serait donc intéressant d'étudier les facteurs de risques que nous avons identifiés en analyse bivariée sur de plus larges cohortes. Dans de précédentes études, il a été montré que l'association anti-PD-1 + anti-CTLA-4 constituait un facteur de risque d'apparition d'EI [54,77,89,90]. Dans notre étude, un seul patient sous association thérapeutique d'IPCI a présenté un EIR, ce qui n'était pas suffisant pour savoir

si ce paramètre constituait un facteur de risque d'apparition d'un EIR dans notre cohorte. D'autre part, la présence d'un antécédent de pathologie auto-immune n'est pas non plus apparue comme un facteur de risque d'apparition d'un EIR, ni d'un EI, tous EI confondus. De plus, les antécédents rhumatologiques, qui étaient très majoritairement de nature non immune, n'ont pas été associés à un risque plus élevé de présenter un EIR. Cependant, de manière intéressante, les trois patients ayant un antécédent rhumatologique inflammatoire ou auto-immun ont présenté une poussée de leur maladie pour deux d'entre eux, et un rhumatisme inflammatoire *de novo* pour le troisième. Ces observations vont donc dans le même sens que des études ayant objectivé un risque d'exacerbation de pathologies auto-immunes sous IPCI [78–80]. Si l'immunothérapie ne doit pas être contre-indiquée chez ces patients [81], ces derniers devraient toutefois faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique rapprochée. Enfin nous n'avons pas mis en évidence de lien entre la dose cumulée d'IPCI et l'apparition d'un EIR. De plus, en analyse multivariée, l'apparition des EIR était indépendante de la durée d'exposition à l'IPCI. Il semble donc que ce type de toxicité sous IPCI ne soit ni dose cumulée ni temps-dépendante. D'une manière générale, les anticorps thérapeutiques, quel que soit leur mécanisme d'action, ne sont pas connus pour être à l'origine d'une toxicité dépendante de la durée d'exposition, ou bien de la dose cumulée.

Dans l'ensemble de notre population, la fréquence d'apparition des EIR était de 16,3%. Peu de publications indiquent la fréquence d'apparition globale des EIR. En comparaison avec les données disponibles (6,6% dans l'étude de Kostine M. et col. [57], 3,5% dans l'étude de Lidar M. et col. [56]), cette fréquence apparaît relativement élevée. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que nous avons inclus les patients ayant présenté des atteintes peu sévères, n'ayant pas toujours nécessité l'avis d'un médecin spécialisé en rhumatologie. Ceci pourrait également être dû au fait que nous avons relevé tous les EIR imputables aux IPCI, et pas uniquement les effets inflammatoires ou auto-immuns, classiquement apparentés aux irAEs. Parmi l'ensemble des manifestations rhumatologiques et musculosquelettiques, l'arthralgie était l'atteinte la plus fréquemment rapportée et concernait 95% des patients ayant présenté un EIR (en prenant en compte les arthrites microcristallines). Dans certaines études, les arthralgies pouvaient même toucher la totalité des patients atteints d'EIR [57]. Les atteintes de type inflammatoire étaient majoritaires (58%). Dans au moins la moitié des cas, les signes cliniques s'accompagnaient d'une augmentation de la CRP. Nous avons également relevé sept cas d'arthrites microcristallines. Ce type d'atteinte n'a quasiment pas été rapporté dans la littérature, en tant que tel. Il est néanmoins possible que ces arthrites microcristallines aient été classifiées comme des arthrites inflammatoires. Nous avons également observé des atteintes inflammatoires s'apparentant à des tableaux typiques. Parmi elles, nous avons observé une PPR *de novo*, un rhumatisme inflammatoire chez un patient à l'antécédent de PPR, un tableau PR-like, une réactivation d'une PR sous-jacente, une poussée articulaire d'une SPA HLA-B27 positif, ainsi qu'une atteinte de type RS3PE apparue sous nivolumab s'étant aggravée par la suite sous vémurafénib. Chez ce dernier patient, il est possible que l'anti-PD-1 ait été à l'origine d'une toxicité retardée ou bien d'une toxicité croisée avec le vémurafénib, également connu pour être à l'origine d'EIR.

La plupart des atteintes de type inflammatoire ont été résolutives à l'aide d'antalgiques de paliers 1 et 2, voire d'AINS. Quelques cas ont toutefois nécessité l'introduction de corticoïdes ou de méthotrexate. Concernant les atteintes non inflammatoires (36%), les patients présentaient majoritairement des arthralgies, touchant préférentiellement les grosses articulations. La plupart de ces atteintes étaient soulagées par des antalgiques de paliers 1 et 2, voire des AINS. Chez les patients ayant présenté un EIR, le recours à des immunosuppresseurs (corticoïdes et méthotrexate) a été nécessaire chez une minorité de patients (21%). Les données actuelles recommandent de limiter au maximum leur utilisation et surtout au début du traitement, en raison de leur impact délétère sur la survie globale [80,101]. Dans notre étude, leur instauration a été décidée de manière collégiale entre l'oncologue référent et un rhumatologue dans la plupart des cas (6 cas sur 9). La majorité des EIR observés dans cette étude étaient peu sévères (90% étaient de grade 1 et 2). Aucune interruption temporaire ou définitive de traitement n'a été nécessaire. Ceci est particulièrement intéressant, car comme nous l'avons montré, dans la mesure où les patients atteints d'EIR ont plus de chance d'être de bons répondeurs aux IPCI, un arrêt prématuré du traitement pour cause de toxicité trop sévère serait une perte de chance. De plus, excepté chez deux patients, tous les EIR étaient résolus à la date de dernière information. Le grade de sévérité des atteintes rhumatologiques décrites dans la littérature a rarement été rapporté. Néanmoins, hormis de rares cas sévères rapportés [63], voire un cas fatal de myosite [66], assez peu d'EIR sous IPCI semblaient être à l'origine d'une interruption de traitement.

Notre étude comportait plusieurs limites. L'une d'elles était son caractère en partie rétrospectif même s'il n'existait que peu de données manquantes. La description des EIR était en effet parfois assez peu informative et ne nous a pas permis de toujours les catégoriser en fonction de leur nature inflammatoire ou non inflammatoire. D'autre part, certains patients souffraient de lourdes comorbidités liées au cancer (altération de l'état général, douleurs liées aux métastases, etc.), voire liées à l'IPCI (principalement des atteintes digestives ou pulmonaires). Dans un tel contexte, la recherche de symptômes rhumatologiques pourrait avoir été reléguée au second plan, ou bien avoir été plus complexe, notamment chez des patients peu mobiles ou étant traités par des antalgiques puissants masquant d'éventuelles douleurs articulaires ou musculaires. De plus, nous avons recueilli l'ensemble des EIR imputables à l'IPCI, bien que, compte tenu de leur mécanisme d'action, qui pour rappel consiste en une levée des freins de l'activation lymphocytaire T, l'imputabilité sémiologique des EIR de type non inflammatoire soit moins évidente que celle des EIR de type inflammatoire. Néanmoins, des arthralgies non inflammatoires peuvent s'observer dans certaines affections auto-immunes, par exemple le lupus [119]. Enfin, il s'agissait d'une étude monocentrique rendant l'extrapolation des résultats difficile.

CONCLUSION

Cette étude a permis d'améliorer les connaissances actuelles concernant les EIR et leurs effets sur la survie globale et la réponse tumorale, leurs facteurs de risque ainsi que leur nature, chez les patients atteints de cancer et traités par IPCI.

Une meilleure survie globale, ainsi qu'une meilleure réponse tumorale ont été observées chez les patients ayant présenté un EIR. Leur survenue pourrait donc constituer un facteur prédictif de meilleure survie globale. Des études prospectives sur de plus larges cohortes seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

L'apparition d'un EIR a concerné 16,3% des patients traités par IPCI. Ils étaient dans l'ensemble peu sévères et gérables sans arrêt temporaire ni définitif du traitement. De plus, nous avons montré que leur apparition était indépendante de la durée d'exposition aux IPCI. 03/02/2020 10:22:00Ces résultats sont encourageants compte tenu du potentiel de réponse prolongée de ces patients. Dans ce contexte, la recherche minutieuse des EIR et leur prise en charge précoce apparaissent importantes, dans le but de maintenir une qualité de vie des patients la plus satisfaisante possible.

Nous n'avons pas clairement identifié de facteur de risque d'apparition d'un EIR sous IPCI dans cette étude. Néanmoins, en analyse bivariée, certains facteurs comme le mélanome ou les anti-PD-1 semblaient être associés à leur apparition, comme cela a déjà été rapporté dans la littérature. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ou infirmer ces potentiels facteurs de risques.

Bibliographie

[1] Coley WB. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). Proc R Soc Med 1910;3:1–48.

[2] Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective. Nat Rev Urol 2014;11:153–62. https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.15.

[3] Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. Immunology 2007;121:1–14. https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x.

[4] Burnet M. Cancer—A Biological Approach. Br Med J 1957;1:779–86.

[5] Thomas L. On immunosurveillance in human cancer. Yale J Biol Med 1982;55:329–33.

[6] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. Annu Rev Immunol 2004;22:329–60. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803.

[7] Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? Bull Cancer (Paris) 2016;103:S122–6. https://doi.org/10.1016/S0007-4551(16)30368-X.

[8] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646–74. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013.

[9] Asmana Ningrum R. Human interferon alpha-2b: a therapeutic protein for cancer treatment. Scientifica 2014;2014:970315. https://doi.org/10.1155/2014/970315.

[10] Jiang T, Zhou C, Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. Oncoimmunology 2016;5:e1163462. https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1163462.

[11] Galluzzi L, Vacchelli E, Pedro J-MB-S, Buqué A, Senovilla L, Baracco EE, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. Oncotarget 2014;5:12472–508.

[12] Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. Nat Rev Clin Oncol 2014;11:509–24. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.111.

[13] Allison JP, Hurwitz AA, Leach DR. Manipulation of costimulatory signals to enhance antitumor T-cell responses. Curr Opin Immunol 1995;7:682–6.

[14] Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, Knutson KL, Chumsri S, Lou Y. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. J Hematol OncolJ Hematol Oncol 2018;11:39. https://doi.org/10.1186/s13045-018-0582-8.

[15] Baxter AG, Hodgkin PD. Activation rules: the two-signal theories of immune activation. Nat Rev Immunol 2002;2:439–46. https://doi.org/10.1038/nri823.

[16] Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. The Oncologist 2008;13 Suppl 4:2–9. https://doi.org/10.1634/theoncologist.13-S4-2.

[17] Thompson CB, Allison JP. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator. Immunity 1997;7:445–50.

[18] Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, Allison JP. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. Curr Opin Immunol 2006;18:206–13. https://doi.org/10.1016/j.coi.2006.01.011.

[19] Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. Nat Rev Immunol 2001;1:220–8. https://doi.org/10.1038/35105024.

[20] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008;26:677–704. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.

[21] Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. Blood 2008;111:3635–43. https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-123141.

[22] Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, Chandraker A. Role of the PD-1 pathway in the immune response. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg 2012;12:2575–87. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x.

[23] Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev 2010;236:219–42. https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.

[24] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. Immunity 2018;48:434–52. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.014.
[25] Cancer Immunotherapy n.d. http://nusmedicine.nus.edu.sg/newsletter/issue21/science-of-life/cancer-immunotherapy (accessed July 30, 2019).
[26] 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 2002;8:793–800. https://doi.org/10.1038/nm730.
[27] Buchbinder E, Hodi FS. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. J Clin Invest 2015;125:3377–83. https://doi.org/10.1172/JCI80012.
[28] 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 2010;363:711–23. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466.
[29] Arrêté du 20 novembre 2017 portant radiation de la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale | Legifrance n.d. https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/11/20/SSAS1730379A/jo/texte (accessed July 30, 2019).
[30] CT-15132_YERVOY_PIC_REEV_Avis3_CT15132&15764.pdf n.d.
[31] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2010;28:3167–75. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609.
[32] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:375–84. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
[33] Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2012;30:2691–7. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.6750.
[34] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015;373:23–34. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030.
[35] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:1627–39. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643.
[36] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:123–35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627.
[37] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803–13. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665.
[38] Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1283–94. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X.
[39] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016;375:1856–67. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252.
[40] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:312–22. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
[41] Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16:908–18. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2.

[42] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521–32. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093.
[43] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;372:2018–28. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824.
[44] Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl 2016;387:1540–50. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
[45] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016;375:1823–33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774.
[46] Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017;35:2125–32. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1316.
[47] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2017;376:1015–26. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683.
[48] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378:2078–92. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005.
[49] Weber JS, Antonia SJ, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin JMG, Sznol M, et al. Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. J Clin Oncol 2015;33:9018–9018. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.9018.
[50] Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372:320–30. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082.
[51] Matsuki E, Younes A. Checkpoint Inhibitors and Other Immune Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. Curr Treat Options Oncol 2016;17:31. https://doi.org/10.1007/s11864-016-0401-9.
[52] Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS, MDX010-20 Investigators. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. Cancer 2013;119:1675–82. https://doi.org/10.1002/cncr.27969.
[53] 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 2012;366:2443–54. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690.
[54] Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:1480–92. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
[55] 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 Off J Eur Soc Med Oncol 2017;28:2377–85. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx286.
[56] Lidar M, Giat E, Garelick D, Horowitz Y, Amital H, Steinberg-Silman Y, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Autoimmun Rev 2018;17:284–9. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.003.
[57] Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, 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;77:393–8. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212257.
[58] Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, 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. https://doi.org/10.1002/acr.23177.

[59] Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018;360:k793. https://doi.org/10.1136/bmj.k793.
[60] Gibney GT, Kudchadkar RR, DeConti RC, Thebeau MS, Czupryn MP, Tetteh L, et al. Safety, Correlative Markers, and Clinical Results of Adjuvant Nivolumab in Combination with Vaccine in Resected High-Risk Metastatic Melanoma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2015;21:712–20. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2468.
[61] Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. The BMJ 2018;363. https://doi.org/10.1136/bmj.k4226.
[62] Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. Ann Rheum Dis 2017;76:43–50. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209595.
[63] Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. RMD Open 2017;3:e000412. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000412.
[64] Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. Ann Rheum Dis 2017;76:1747–50. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211216.
[65] Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis: A Characteristic Phenotype with a Poor Outcome Related to Concomitant Myocarditis. ACR Meet Abstr n.d. https://acrabstracts.org/abstract/immune-checkpoint-inhibitor-associated-myositis-a-characteristic-phenotype-with-a-poor-outcome-related-to-concomitant-myocarditis/ (accessed August 2, 2019).
[66] 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 2018;378:1789–801. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357.
[67] Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017;28:iv119–42. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225.
[68] Palmieri DJ, Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity. Curr Oncol Rep 2018;20:72. https://doi.org/10.1007/s11912-018-0718-6.
[69] Heery CR, O'Sullivan-Coyne G, Madan RA, Cordes L, Rajan A, Rauckhorst M, et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. Lancet Oncol 2017;18:587–98. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30239-5.
[70] Sosa A, Lopez Cadena E, Simon Olive C, Karachaliou N, Rosell R. Clinical assessment of immune-related adverse events. Ther Adv Med Oncol 2018;10:1758835918764628. https://doi.org/10.1177/1758835918764628.
[71] Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Front Pharmacol 2017;8:49. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00049.
[72] Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl Lung Cancer Res 2015;4:560–75. https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06.
[73] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 2016;54:139–48. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016.
[74] Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Luna SA, et al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. JAMA Dermatol 2015;151:1206–12. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1916.
[75] Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017;35:785–92. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.1389.

[76] Izzedine H, Gueutin V, Gharbi C, Mateus C, Robert C, Routier E, et al. Kidney injuries related to ipilimumab. Invest New Drugs 2014;32:769–73. https://doi.org/10.1007/s10637-014-0092-7.
[77] Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot J-M, Robert C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. Eur J Cancer 2017;82:34–44. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.032.
[78] Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. JAMA Oncol 2016;2:234–40. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4368.
[79] Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017;28:368–76. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw443.
[80] Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos F-X, Routier E, et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide Multicenter Cohort Study. Arthritis Rheumatol n.d.;0. https://doi.org/10.1002/art.41068.
[81] Disis ML. Underlying Autoimmune Disease Is Not a Contraindication to the Use of Ipilimumab. JAMA Oncol 2016;2:241–241. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4717.
[82] Gutzmer R, Koop A, Meier F, Hassel JC, Terheyden P, Zimmer L, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 2017;75:24–32. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.038.
[83] Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet M-E, Schaeverbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Med 2015;13:211. https://doi.org/10.1186/s12916-015-0455-8.
[84] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010;11:155–64. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70334-1.
[85] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet Lond Engl 2014;384:1109–17. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
[86] Feng Y, Wang X, Bajaj G, Agrawal S, Bello A, Lestini B, et al. Nivolumab Exposure-Response Analyses of Efficacy and Safety in Previously Treated Squamous or Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2017;23:5394–405. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2842.
[87] Wu J, Hong D, Zhang X, Lu X, Miao J. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. Sci Rep 2017;7:44173. https://doi.org/10.1038/srep44173.
[88] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2014;32:1020–30. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.0105.
[89] Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17:883–95. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30098-5.
[90] Zhang B, Wu Q, Zhou YL, Guo X, Ge J, Fu J. Immune-related adverse events from combination immunotherapy in cancer patients: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Int Immunopharmacol 2018;63:292–8. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.08.014.
[91] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017;28:1368–79. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx108.

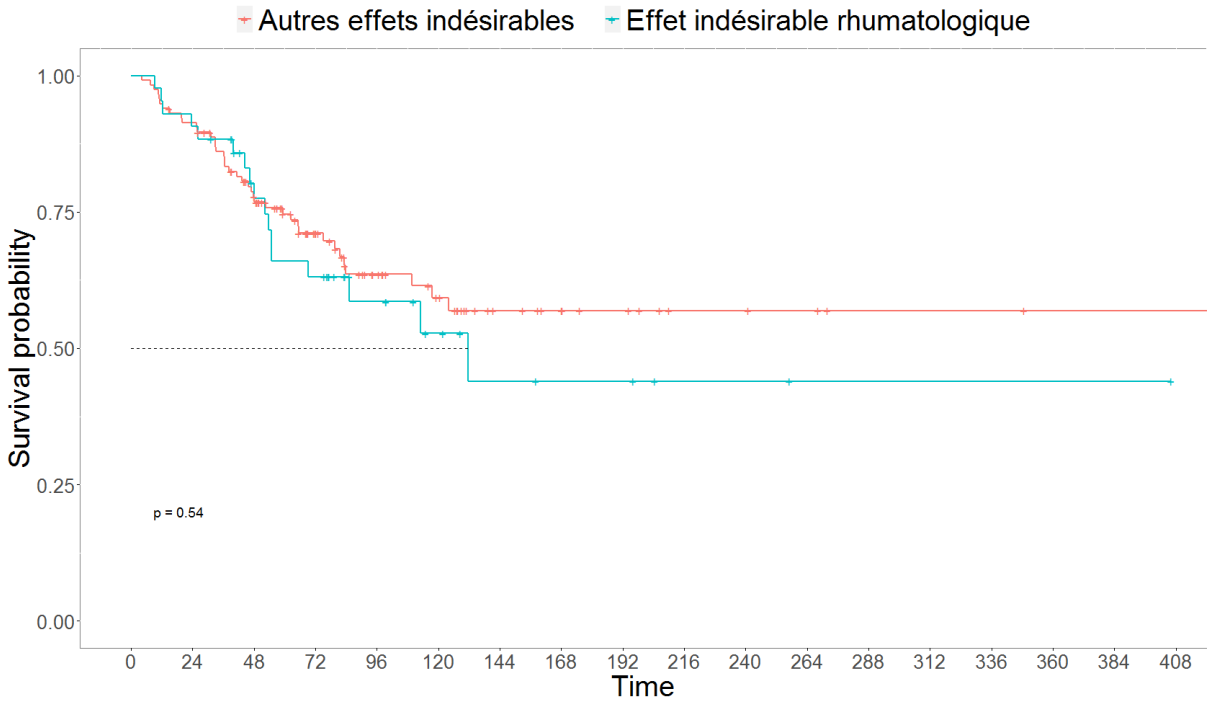
[92] Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. Nat Commun 2016;7:10391. https://doi.org/10.1038/ncomms10391.
[93] Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, Malhotra U, Sander C, Butterfield LH, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-β1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. J Immunother Cancer 2015;3:39. https://doi.org/10.1186/s40425-015-0081-1.
[94] Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, Funakoshi T, Fujimura T, Yamamoto Y, et al. Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab. J Dermatol Sci 2017;88:225–31. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.07.007.
[95] Lim SY, Lee JH, Gide TN, Menzies AM, Guminski A, Carlino MS, et al. Circulating Cytokines Predict Immune-Related Toxicity in Melanoma Patients Receiving Anti-PD-1-Based Immunotherapy. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2019;25:1557–63. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2795.
[96] Patil PD, Burotto M, Velcheti V. Biomarkers for immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: current progress and the road ahead. Expert Rev Mol Diagn 2018;18:297–305. https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1440209.
[97] Shahabi V, Berman D, Chasalow SD, Wang L, Tsuchihashi Z, Hu B, et al. Gene expression profiling of whole blood in ipilimumab-treated patients for identification of potential biomarkers of immune-related gastrointestinal adverse events. J Transl Med 2013;11:75. https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-75.
[98] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, 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 Off J Am Soc Clin Oncol 2018;36:1714–68. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385.
[99] Schaeverbeke T, Kostine M. Complications rhumatologiques de l'immunothérapie anticancéreuse. Rev Rhum 2017;84:A29–33. https://doi.org/10.1016/S1169-8330(17)30327-7.
[100] Kim ST, Tayar J, Trinh VA, Suarez-Almazor M, Garcia S, Hwu P, et al. Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. Ann Rheum Dis 2017;76:2061–4. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211560.
[101] Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36:2872–8. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0006.
[102] Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, et al. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer 2017;12:1798–805. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.08.022.
[103] Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2018;4. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2925.
[104] Owen DH, Wei L, Bertino EM, Edd T, Villalona-Calero MA, He K, et al. Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 2018;19:e893–900. https://doi.org/10.1016/j.cllc.2018.08.008.
[105] Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. Clin Cancer Res 2016;22:886–94. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1136.
[106] Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. JAMA Dermatol 2016;152:45–51. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2707.
[107] Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017;28:583–9. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw640.

[108] Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2015;33:3193–8. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8448.
[109] Judd J, Zibelman M, Handorf E, O'Neill J, Ramamurthy C, Bentota S, et al. Immune-Related Adverse Events as a Biomarker in Non-Melanoma Patients Treated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors. The Oncologist 2017;22:1232–7. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0133.
[110] Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017;35:3807–14. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.2289.
[111] Okada N, Kawazoe H, Takechi K, Matsudate Y, Utsunomiya R, Zamami Y, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Clinical Efficacy in Patients with Melanoma Treated With Nivolumab: A Multicenter Retrospective Study. Clin Ther 2019;41:59–67. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.11.004.
[112] Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 Gene Encoding an ITIM Motif-Carrying Immunoreceptor. Immunity 1999;11:141–51. https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80089-8.
[113] Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. Immunity 1995;3:541–7.
[114] Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. Science 2014;345:1623–7. https://doi.org/10.1126/science.1255904.
[115] Vaidya B, Pearce SHS, Charlton S, Marshall N, Rowan AD, Griffiths ID, et al. An association between the CTLA4 exon 1 polymorphism and early rheumatoid arthritis with autoimmune endocrinopathies. Rheumatol Oxf Engl 2002;41:180–3. https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.2.180.
[116] Kong EK-P, Prokunina-Olsson L, Wong WH-S, Lau C-S, Chan T-M, Alarcón-Riquelme M, et al. A new haplotype of PDCD1 is associated with rheumatoid arthritis in Hong Kong Chinese. Arthritis Rheum 2005;52:1058–62. https://doi.org/10.1002/art.20966.
[117] Prokunina L, Padyukov L, Bennet A, de Faire U, Wiman B, Prince J, et al. Association of the PD-1.3A allele of the PDCD1 gene in patients with rheumatoid arthritis negative for rheumatoid factor and the shared epitope. Arthritis Rheum 2004;50:1770–3. https://doi.org/10.1002/art.20280.
[118] Lee YH, Bae S-C, Kim J-H, Song GG. Meta-analysis of genetic polymorphisms in programmed cell death 1. Associations with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and type 1 diabetes susceptibility. Z Rheumatol 2015;74:230–9. https://doi.org/10.1007/s00393-014-1415-y.
[119] Netgen. Manifestations ostéo-articulaires dans les connectivites. Rev Médicale Suisse n.d. https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-377/Manifestations-osteo-articulaires-dans-les-connectivites (accessed September 29, 2019).

Annexes

Annexe 1 : Réponse tumorale en fonction du stade OMS, parmi les patients ayant présenté un EIR ou n'ayant pas présenté d'EI

	Pas de réponse tumorale n = 83	Réponse tumorale n = 55	*p*
Stade OMS			
0, *n (%)*	13 (15,7)	26 (47,3)	< 0,001*
1, *n (%)*	35 (42,2)	21 (38,2)	0,724
2, *n (%)*	21 (25,3)	6 (10,9)	0,048
3, *n (%)*	10 (12,0)	1 (1,8)	0,049*
4, *n (%)*	4 (4,8)	1 (1,8)	0,648



Annexe 2 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients ayant présenté EIR comparé aux patients ayant présenté d'autres EI

Effets indésirables rhumatologiques associés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : impact sur la survie et facteurs de risques d'apparition

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie
Université de Picardie Jules Verne
2019

Mots-clés : immunothérapie, effets indésirables, survie globale, réponse tumorale

Introduction : Depuis leur arrivée sur le marché, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) ont considérablement amélioré le pronostic de nombre de patients atteints de cancer. Plusieurs études ont montré une amélioration de la survie chez les patients ayant présenté un effet indésirable immunologique (irAE) sous IPCI [1]. Une étude a récemment montré que les irAEs rhumatologiques étaient associés à une meilleure réponse tumorale [2]. Cependant, leur impact sur la survie globale n'a pas encore été étudié. De plus, on ne connaît actuellement pas de facteurs de risques d'apparition des effets indésirables rhumatologiques (EIR) sous IPCI.
Patients et méthodes : Il s'agissait d'une étude ambispective, observationnelle et monocentrique menée du 1er décembre 2010 au 31 mai 2019 dans notre établissement. Pour être inclus, les patients devaient être traités par IPCI (nivolumab, pembrolizumab ou ipilimumab), en monothérapie ou en association. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés. Notre objectif principal était d'analyser la survie globale des patients ayant présenté un EIR comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'effet indésirable (EI). Nos objectifs secondaires étaient : d'étudier l'association entre l'apparition d'un EIR et la réponse tumorale ; d'identifier des facteurs de risques d'apparition des EIR.
Résultats : Au total, 264 patients traités par IPCI ont été inclus. Parmi eux, 43 ont présenté un EIR, soit 16,3% des patients. La médiane de survie globale des patients ayant présenté un EIR était significativement plus longue que celle des patients n'ayant pas présenté d'EI, respectivement 131,6 semaines *vs* 42,7 semaines. Ce résultat restait significatif après analyse multivariée. Nous avons également observé une meilleure réponse tumorale chez les patients présentant un EIR. En analyse bivariée, un IMC élevé, le tabagisme, le fait d'être atteint de mélanome, un faible stade OMS (bon état général) à l'initiation de l'IPCI, le fait d'être sous nivolumab et la durée de l'immunothérapie semblaient être des facteurs de risque d'apparition d'un EIR. En analyse multivariée, nous n'avons pas retrouvé d'association entre les précédents facteurs et l'apparition d'un EIR.
Discussion : À notre connaissance, cette étude est la première à montrer que les EIR sous IPCI sont associés à une meilleure survie. Nous avons également confirmé qu'ils étaient associés à une meilleure réponse tumorale. Les facteurs de risques identifiés après analyse bivariée mais non retrouvés après analyse multivariée devront être confirmés par d'autres études. Compte tenu de l'association entre survenue d'un EIR et meilleure survie globale, il apparaît essentiel de les détecter le plus précocement possible afin de permettre une prise en charge rapide et optimale, et ce, compte-tenu du potentiel de réponse à long terme chez ces patients.

[1] Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer.Owen DH et al. Clin Lung Cancer. (2018)
[2] Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study.Kostine M et al. Ann Rheum Dis. (2018)

JURY
Président : **Professeur Jean-Marc Chillon**, Pharmacien, PU-PH, CHU d'Amiens
Membres :
Professeur Nicolas Simon, Pharmacien, PU-PH, CHU de Lille
Docteur Mohamed Belhout, Pharmacien, PH, CHU d'Amiens
Docteur Benjamin Batteux, Médecin, AHU, CHU d'Amiens
Docteur Alice Séjourné, Médecin, PH, CHU d'Amiens