



HAL
open science

Description des effets indésirables musculo-squelettiques immuno-médiés dans une cohorte de patients traités par inhibiteurs du checkpoint immunitaire pour une tumeur solide

Angélique Melia

► **To cite this version:**

Angélique Melia. Description des effets indésirables musculo-squelettiques immuno-médiés dans une cohorte de patients traités par inhibiteurs du checkpoint immunitaire pour une tumeur solide. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03430376

HAL Id: dumas-03430376

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03430376v1>

Submitted on 16 Nov 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.

**Description des effets indésirables musculo-squelettiques immuno-médiés
dans une cohorte de patients traités par inhibiteurs du check point
immunitaire pour une tumeur solide**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 21 Octobre 2021

Par Madame Angélique MELIA

Née le 11 juin 1993 à Fontainebleau (77)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RHUMATOLOGIE NR FST CANCERO ADULTE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur PHAM Thao	Président
Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre	Assesseur
Madame le Docteur MADROSZYK-FLANDIN Anne	Assesseur
Madame le Docteur FOCKENS Emilie	Assesseur
Madame le Docteur DUNOGEANT Laetitia	Assesseur

**Description des effets indésirables musculo-squelettiques immuno-médiés
dans une cohorte de patients traités par inhibiteurs du check point
immunitaire pour une tumeur solide**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 21 Octobre 2021

Par Madame Angélique MELIA

Née le 11 juin 1993 à Fontainebleau (77)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RHUMATOLOGIE NR FST CANCERO ADULTE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur PHAM Thao	Président
Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre	Assesseur
Madame le Docteur MADROSZYK-FLANDIN Anne	Assesseur
Madame le Docteur FOCKENS Emilie	Assesseur
Madame le Docteur DUNOGEANT Laetitia	Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEAGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Thao PHAM, directrice de thèse et présidente du jury,
Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse ainsi que de me faire l'honneur de la présider. Un grand merci pour la patience et la disponibilité dont vous avez fait preuve. Je tiens également à vous remercier pour votre enseignement, votre investissement au cours de mon internat, et surtout pour la confiance que vous m'avez accordée.

A Monsieur le Professeur Pierre LAFFORGUE,
Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse, c'est un honneur pour moi. Merci de partager votre savoir et votre grande expérience. Je vous remercie de votre confiance tout au long de mon internat. Je tiens particulièrement à vous dire merci de m'avoir permis de suivre la FST Oncologie.

A Madame le Docteur Anne MADROSZYK,
Je vous remercie infiniment pour votre soutien dans ce projet et vos nombreux « coups de pouce ». Merci Anne pour votre accueil en Onco 2 et pour la confiance que vous m'avez donnée. Je resterai toujours admirative de votre empathie. Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

A Madame le Docteur Emilie FOCKENS,
Émilie je te remercie pour ta disponibilité, ta bienveillance, ton optimisme et tes conseils toujours précieux. Je suis heureuse d'avoir eu la chance de travailler avec toi. Merci de partager ta bonne humeur, ton énergie débordante et ta gentillesse. Tu es incroyable.
Encore merci pour ton aide dans ce travail et merci de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame le Docteur Laetitia DUNOGEANT,
Merci Laetitia d'avoir accepté d'être membre de mon jury.
Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as appris ; les connaissances bien sûr mais aussi la rigueur et l'humain dans le travail. Tu m'as donné les clefs pour être une bonne interne, j'espère être à la hauteur.

Aux statisticiens de l'Institut Paoli-Calmettes

Merci à Monsieur SFUMATO pour la réalisation de l'annexe statistique à la base de ce travail. Je vous remercie aussi pour vos précieuses explications qui m'ont permises de mieux appréhender les résultats.
Merci également à Monsieur ZEMMOUR pour votre réactivité, ainsi qu'à Monsieur BOHER.

A ma famille que j'aime

A Maman,

Mes remerciements ne seront jamais à la hauteur de tout l'amour que tu me donnes. Tu es sans aucun doute la meilleure des mamans. Merci d'être toujours à mes côtés dans tous les moments de ma vie et de les partager avec moi. Merci aussi pour ton soutien sans relâche pendant ces dix années de médecine.

Je te remercie d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Je t'aime si fort.

A Papa,

Tu me manques tous les jours.

Je te remercie pour toutes les valeurs que tu m'as transmises : la rigueur, l'assiduité, la détermination pour essayer de faire toujours mieux. Tu es un exemple de courage. Je sais que tu veilles sur moi, j'espère ne jamais te décevoir.

A Alexandre mon grand frère que j'aime,

On est parfois comme chien et chat, mais je suis très heureuse d'être ta sœur.

Je suis admirative de tes talents artistiques, ta curiosité pour le monde ainsi que de tes conseils toujours réfléchis. Tu as mis la barre haute dans la fratrie Melia, il a fallu assurer derrière toi !

Merci d'être la personne que tu es.

Je te remercie pour ton coaching pendant mes années de médecine à Dijon, grâce à toi j'ai réussi. Merci aussi d'avoir pris de ton temps pour relire et corriger ce manuscrit.

A Papy et Mamy,

Vous avez fait de mon enfance un monde de bonheur. Je n'oublierai jamais tous ces bons moments passés avec vous...

A Tata, Tonton, Clémence et Alice, je suis heureuse de vous compter dans ma famille et de partager d'aussi bons moments avec vous. Je vous remercie d'être présents aujourd'hui.

A Antoine

Merci pour ces 11 belles années avec toi... Tu compteras toujours pour moi.

Aux sénonais et anciens sénonais

A Roselyne ma marraine, merci d'être venue jusqu'à Marseille pour cette occasion. J'aimerais pouvoir passer plus de temps avec toi.

A mon parrain, j'ai suivi ton exemple en faisant médecine et je ne regrette rien ! Merci aussi à Françoise.

A Bernard et Josette, je vous remercie pour votre accueil chaleureux à mon arrivée en Provence. Un grand merci Bernard pour ton aide et tes conseils lors de l'achat de mon appartement.

A mes amis

A Émilie, les années lycée n'auraient pas été les mêmes sans toi. Le temps file trop vite quand on est ensemble. Je ne me lasse pas de refaire le monde avec toi mon Minou. J'ai hâte qu'on puisse rattraper un peu de temps perdu rien que toutes les deux !

A Floraine et Léa, mes bulles d'amour. Le trio infernal a réussi à vaincre les ECN. Mention spéciale à toi ma Flo, pour nos observations écrites à 4 mains. Je vous aime les filles.

A Julie, la meilleure partenaire de l'aventure,
Je suis très heureuse de t'avoir rencontrée petit lapinou, tu es incroyable !
Merci d'être là quand je suis traumatisée par un rat, quand je me transforme en « quasimodo dyspnéique ». Tu vas me manquer cet hiver... ce sera rude sans notre run de la semaine et tes bons gâteaux réconfortant.

A Sandrine, quelle chance j'ai eu d'avoir été ta co-interne. Tu as donné tellement de ton temps pour m'encadrer, m'apprendre, je te remercie du fond du cœur. Tu es une merveilleuse personne, je suis fière d'être ton amie.

A Clémence, merci Clem pour ton humour et ta bonne humeur irremplaçables. Tellement hâte que tu reviennes !

A Céline, ma petite aixoise préférée.

A Elsa, c'était tellement chouette de travailler avec toi pendant cette année à l'IPC. Nos petits moments « thé/muffin/potins » me manquent. Tu es une co-interne en or mon poussin.

A Douglas, un grand merci pour tes conseils et ton analyse diagnostique Monsieur le Dr Boissin.

A l'internat d'Aix : Antoine, Florent, Tish, Estelle, Chloé, Bérengère, Lucile, Axel, PH, Bertruw, Ahmed, Nassim, Ron, Julien et bien sûr Cléclé, Céline, Emilie et Mélanie !! J'espère n'avoir oublié personne. C'était 6 mois de folie avec vous !!

Merci à tous mes amis du collège (Juliette, Charlotte, Constance, Rethy ...), du lycée (Emy, Sylvouche, Camille et Guigui bien sûr !) de la fac (Flo, Léa, Hélène, Cha, Héline)...

Merci à toute la team du conservatoire de Troyes et de Dijon (particulièrement à Lolita) ainsi qu'aux filles de la SAS (à Laura, le gnocchi enragé).

A l'Hôpital Sainte Marguerite

Aux Docteurs Lisa REYES RIVET, Manon PERAN et Hélène DE CAGNY, Lisa, Manon et Hélène, l'équipe d'hospit de choc, vous êtes les meilleures. Merci pour votre bonne humeur en toutes circonstances et votre aide précieuse.

Aux Docteurs Sophie TRIJAU, Caroline PARIS et Nathalie BALANDRAUD, Merci à vous 3 pour votre encadrement pendant mon internat. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Merci Sophie pour ton implication dans notre formation à l'échographie (avec moi ce n'était pas gagné).

Au Docteur Marie-Caroline GUZIAN, merci Marika pour ton aide et ton implication dans mon projet initial de thèse. Même s'il n'a pas pu se réaliser, on aura passé de bons moments toutes les deux à en discuter. Finalement, j'aurai quand même parlé d'ICI et d'irAEs pour ma thèse.

A l'HDJ rhumato : Lulu, Fanny, Eve, Lilian, Babou, Sab, Mag, Françoise vous êtes au top. C'est un vrai plaisir de vous voir tous les matins ! Aux 3 mères Noël 2020 (Lulu, Eve et Fanny), quelle folie... J'aurais bien remis ça avec vous cet hiver !

A l'équipe de l'HDJ du Professeur Villani : Bénédicte, Barbara, Régine, Thomas je vous remercie pour ce super semestre avec vous, merci aussi à vous les filles (Juju, Mag, Sophie, Denise, Brigitte). A Sonia, notre Corse préférée !!

A l'Hôpital d'Aix

Au Docteur Constance BEAUDOUIN, merci Constance pour tout ce que tu m'as appris.

Au Docteur Valéry NASSER, merci pour votre confiance Valéry. Merci d'avoir toujours répondu à mes questions (aussi naïves qu'elles soient). C'est tellement rassurant de travailler avec vous.

Au Docteur Kristina SCHREIBER, Kris merci d'avoir toujours pris de ton temps pour m'aider, m'apprendre et aussi me rassurer. Merci pour ta grande disponibilité. J'ai eu énormément de chance d'être ton interne.

Au Docteur Marie-Astrid OFFROY, je te remercie pour ta patience Marie-Astrid. Grâce à toi j'ai appris à faire un hiatus à J2 de mon internat. Tu es la gentillesse et la douceur incarnées, même tes patients le disent.

Au Docteur Marion BRUN, merci Marion pour ton investissement et l'attention que tu as portée pour les postes de Dr Junior.

Merci à toutes les IDE et AS du service de Rhumatologie, ce service a été comme ma deuxième maison.

A l'Institut Paoli-Calmettes

Au Docteur Delphine PERROT, merci pour ta gentillesse et ta confiance Delphine. J'ai beaucoup appris à tes côtés. Tu es un modèle pour moi.

A l'équipe paramédicale de l'OM2 et aux services de radiothérapie : un grand merci. Travailler avec vous au quotidien a été un vrai bonheur. Vous formez de supers équipes, ne changez rien.

A tous mes co-internes

Aux rhumatos : Benoît (on aura quand même passé 3 semestres ensemble Dr FLACHAIRE, c'était un plaisir et un honneur d'être ta co-interne), les Juliette(S) (ce prénom est synonyme de perfection je pense), Lulu, Théo, Lisa, Léa, Nono, Amir (Dr S. Bourara), Charlène, Justin, Anna et nos 2 Aurélie !

Et aux autres : Evan, Rémi, Dorothée, Laurent, Blanche, Gabrielle, Émilie, Mélanie...

Et merci aussi à tous ceux que j'aurais malheureusement oubliés...

Table des matières

Introduction.....	2
Patients et Méthodes.....	3
<i>Design de l'étude et sélection des patients.....</i>	<i>3</i>
<i>Évaluation du critère de jugement principal et des critères secondaires</i>	<i>4</i>
<i>Données collectées</i>	<i>4</i>
<i>Analyses statistiques.....</i>	<i>6</i>
Résultats.....	7
<i>Description des irAEs musculo-squelettiques</i>	<i>7</i>
<i>Réponse tumorale chez les patients présentant des irAEs musculo-squelettiques</i>	<i>11</i>
Discussion	12
Conclusion	16
Tableaux	17
Abréviations	22
Références bibliographiques.....	23

Introduction

L'immunothérapie avec les inhibiteurs du check point immunitaire (ICI) représente une avancée majeure dans le domaine thérapeutique de l'oncologie (1,2). Par l'activation du système immunitaire, les anticorps monoclonaux ont montré un bénéfice considérable dans le traitement de multiples cancers. En effet, leur utilisation augmente la survie globale des patients atteints de cancer (3,4). Les ICI ont pour objectif d'augmenter l'immunité anti-tumorale en bloquant les régulateurs négatifs intrinsèques de l'immunité. Ce blocage des régulateurs négatifs de l'immunité est responsable d'une rupture de l'homéostasie immunitaire conduisant à une activation excessive du système immunitaire, ce qui entraîne l'apparition d'effets indésirables immuno-médiés appelés « immune-related adverse events » (irAEs) (5). Tous les organes peuvent être affectés, y compris le système musculo-squelettique (6–9).

Les irAEs musculo-squelettiques sont hétérogènes, ils incluent les myalgies, les arthralgies, les arthrites, les polyarthrites rhumatoïdes, les spondyloarthrites, les pseudo polyarthrites rhizoméliques, les syndromes de gougérot sjögren, les vascularites, les myosites et les sarcoïdoses (10–15). Le plus souvent, les irAEs musculo-squelettiques sont d'intensité légère ou modérée (16). Leur prévalence est estimée entre 6 et 10 % (16,17). Même si les arthralgies et les myalgies sont de loin les irAEs musculo-squelettiques les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques, seuls les irAEs de grades 3 ou plus sont généralement comptabilisés, impliquant une sous-estimation de leur prévalence (10,13,18–20).

Par ailleurs, la reconnaissance des irAEs musculo-squelettiques en oncologie est un vrai défi. En raison du large éventail des symptômes potentiels et de la prévalence importante des douleurs musculo-squelettiques dans la population générale, les irAEs musculo-squelettiques

sont le plus souvent sous-diagnostiqués. Les plus grandes études prospectives, avec un suivi systématique des irAEs musculo-squelettiques par un rhumatologue, concernaient 35 patients (21–23). Notre objectif était de recueillir de façon systématique tous les irAEs musculo-squelettiques dans une large cohorte de patients atteints de cancer solide et traités par ICI, puis de décrire leur prévalence, leurs caractéristiques cliniques et les facteurs associés à leur survenue.

Patients et Méthodes

Design de l'étude et sélection des patients

Nous avons mené une étude rétrospective parmi tous les patients ayant reçu au moins une dose d'ICI entre le 27/07/2014 et le 08/05/2020 dans les services d'oncologie médicale de l'Institut Paoli-Calmettes (IPC) à Marseille. Ces patients ont été répertoriés par les pharmaciens de l'IPC avec leur tumeur maligne traitée correspondante. Ils étaient inclus s'ils avaient été traités pour une tumeur maligne solide avec un anti CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), un anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ou un anti PD-L1 (atezolizumab, durvalumab), quel que soit le schéma thérapeutique (24). Il y avait 3 schémas thérapeutiques possibles : l'utilisation de l'ICI en monothérapie, la combinaison de 2 ICI ou l'association de l'ICI avec une chimiothérapie. Les patients présentant un rhumatisme inflammatoire chronique préexistant ont été inclus dans cette cohorte. Les patients étaient exclus s'ils étaient atteints de cancers hématologiques tels que les hémopathies malignes et les lymphomes, ou s'ils avaient participé à un essai clinique en aveugle car il était impossible d'identifier le traitement qu'ils avaient reçu. Les irAEs musculo-squelettiques survenus pendant ou après le traitement par ICI

ont été identifiés grâce à une revue manuelle systématique des dossiers médicaux par un rhumatologue (AM). Le suivi s'est déroulé de la première dose d'ICI jusqu'à la fin de l'étude le 11/01/2021. Puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective non interventionnelle, le consentement éclairé formel n'était pas requis. Ce travail a été réalisé après l'approbation du département de la recherche clinique et de l'innovation (IPC 2020-060 IMMUNE-RELATED-AE). Toutes les procédures ont été effectuées en accord avec les normes éthiques françaises.

Évaluation du critère de jugement principal et des critères secondaires

L'objectif principal était de décrire chaque type d'irAEs musculo-squelettiques : leur prévalence, leurs caractéristiques cliniques, leur délai d'apparition, le schéma thérapeutique, la molécule d'ICI utilisée et la prise en charge des irAEs musculo-squelettiques en fonction de leur grade. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés à la survenue des irAEs musculo-squelettiques en fonction du sexe du patient et de la localisation de la tumeur maligne. L'évolution des irAEs musculo-squelettiques (persistance ou résolution des symptômes), en fonction de leur grade et des traitements introduits pour les prendre en charge, a également été étudiée. Nous avons aussi étudié la réponse tumorale 3 mois après l'introduction de l'ICI, en fonction du grade des irAEs musculo-squelettiques, de leurs manifestations cliniques, du rythme des douleurs et des traitements utilisés pour les prendre en charge.

Données collectées

Pour tous les patients de la cohorte, nous avons recueilli les données démographiques ainsi que la localisation de la tumeur maligne. L'âge des patients a été calculé au moment de l'initiation du traitement par ICI. Pour les patients ayant développé un irAE musculo-squelettique, nous avons recueilli les antécédents rhumatologiques, le schéma thérapeutique et la molécule d'ICI utilisée, les caractéristiques cliniques de l'irAE musculo-squelettique, son

délai d'apparition, les types de traitements utilisés pour le prendre en charge, l'évolution de l'irAE musculo-squelettique ainsi que la réponse tumorale à 3 mois. Lorsqu'elles étaient disponibles, nous avons également collecté des données de biologie, c'est-à-dire les marqueurs inflammatoires (vitesse de sédimentation des érythrocytes et taux de protéine C réactive), le taux de créatinine phosphokinase, les marqueurs immunologiques (anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptides citrullinés, anticorps spécifiques de la myosite) et l'analyse du liquide synovial.

Les manifestations musculo-squelettiques ont été catégorisées en arthromyalgies globales (myalgies seules, arthralgies seules, arthromyalgies) et en manifestations inflammatoires (monoarthrite, oligoarthrite [4 articulations atteintes au maximum], polyarthrite rhumatoïde-like, spondyloarthrite-like, pseudo polyarthrite rhizomélique-like, myosite-like, sarcoïdose-like et artérite à cellules géantes-like). Nous avons utilisé "-like" pour définir ces manifestations cliniques qui imitent les maladies inflammatoires chroniques, mais qui ne répondent pas à leurs critères de classification. Par exemple, la polyarthrite rhumatoïde induite par l'ICI affecte généralement les petites articulations des mains de manière symétrique, mais est rarement associée à la positivité du facteur rhumatoïde ou des anticorps anti-peptide citrullinés (25–37). Toutes les manifestations cliniques ont été classées selon le rythme des douleurs (mécanique ou inflammatoire) et selon leur localisation (atteinte des membres supérieurs ou inférieurs ou les deux). La sévérité des irAEs musculo-squelettiques a été estimée selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), dans laquelle les irAEs sont classés de 1 à 5 (1= léger, 2= modéré, 3= grave, 4= menace vitale et 5= décès lié à la toxicité) (38). Les patients ayant présenté un irAE musculo-squelettique de grade 2 ou plus, selon la classification CTCAE, avaient été examinés par un rhumatologue. Le compte rendu de leur consultation avait été scanné dans le dossier médical du patient.

Les traitements utilisés pour prendre en charge les irAEs musculo-squelettiques ont été classés de la façon suivante : antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), AINS topiques, infiltration intra-articulaire de glucocorticoïdes, glucocorticoïdes systémiques, colchicine, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) (méthotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide), azathioprine et biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). L'évolution des irAEs musculo-squelettiques, après l'introduction des traitements pour les prendre en charge, a été définie comme persistance des symptômes ou résolution des symptômes. La réponse tumorale a été évaluée 3 mois après l'apparition des irAEs musculo-squelettiques selon les critères iRECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Elle a été définie comme réponse complète au traitement oncologique, réponse partielle, maladie stable ou progression du cancer (39).

Analyses statistiques

L'incidence des irAEs musculo-squelettiques a été estimée par proportion empirique et la distribution du délai d'apparition (par rapport à l'introduction de l'ICI) par la médiane observée (associée à son intervalle de confiance exact à 95%). Pour les cas incidents uniquement, les comparaisons ont été réalisées en utilisant le test exact de Fisher pour les variables catégorielles et le test exact de Wilcoxon pour les variables continues. Le schéma thérapeutique du traitement oncologique, le traitement utilisé pour prendre en charge les irAEs musculo-squelettiques, l'évolution des irAEs musculo-squelettiques ainsi que la réponse tumorale à 3 mois ont été comparés entre les grades 1 et 2 et les grades 3 et 4. L'impact pronostique du sexe du patient et de la localisation de la tumeur maligne, sur la survenue des irAEs musculo-squelettiques, a été estimé dans le cadre d'un modèle logistique univarié puis multivarié. Les rapports de côtes sont présentés avec leurs intervalles de confiance à 95% et

leur différence par rapport à 1 a été testée par la statistique Wald. L'ensemble des analyses a été réalisé avec le logiciel SAS, version 9.4 (The SAS system, SAS Institute, Cary, NC, USA). Les tests statistiques effectués sont tous bilatéraux, et le seuil de significativité fixé égal à 5%.

Résultats

Description des irAEs musculo-squelettiques

Neuf cent vingt-sept patients ont reçu au moins une dose d'ICI du 27/07/2014 au 08/05/2020 à l'IPC. L'âge médian était de 67,2 ans (min-max : 35,1-86,9) et 64,2% étaient des hommes. Les tumeurs malignes traitées étaient des cancers pulmonaires (57,4%), des cancers urologiques (27,1%), des mélanomes (4,7%), des cancers du sein (4%), des cancers digestifs (2,6%), des cancers ORL (1,7%), des cancers neuroendocriniens (1%), des sarcomes (0,5%), des cancers gynécologiques (0,3%) ainsi que d'autres cancers (0,7%).

Parmi eux, 118 patients (12,7%) ont présenté des irAEs musculo-squelettiques, 61,0% étaient des hommes et leur âge médian était de 66,5 ans (min-max : 35,1-86,9). Les données démographiques et oncologiques des patients présentant des irAEs musculo-squelettiques sont détaillées dans le tableau 1. Les irAEs musculo-squelettiques sont survenus principalement chez les patients atteints de cancers pulmonaires (57,6%) et urologiques (27,1%). L'ICI était utilisé en monothérapie dans 74,6% des cas, en combinaison avec un autre ICI dans 15,2% des cas et en association avec une chimiothérapie, dont une association avec une BCG-thérapie, dans 10,2% des cas. La plus grande majorité des patients a reçu des anti PD-1, 86,4% étaient traités soit par nivolumab soit par pembrolizumab.

Les caractéristiques cliniques des irAES musculo-squelettiques et leur prévalence sont détaillées dans le tableau 2. Le délai médian entre la première administration d'ICI et l'apparition des symptômes était de 2 mois (IC 95% : 1,8 ; 2,7). Le délai d'apparition de chaque manifestation musculo-squelettique est détaillé dans le tableau 2. Le délai le plus court a été observé pour les myosites-like avec 0,5 mois (IC 95% : 0,5 ; 0,5) et le plus long pour les spondyloarthrites-like avec 10,6 mois (IC 95% : 1,3 ; 19,9) (tableau 2).

Nous n'avons pas identifié de facteur de risque associé à la survenue des irAEs musculo-squelettiques en fonction du sexe ou de la localisation de la tumeur maligne. Les résultats de l'analyse univariée sont détaillés dans le tableau 5. Nous n'avons donc pas effectué d'analyse multivariée.

Les irAEs musculo-squelettiques non inflammatoires et en particulier les arthralgies et les myalgies, seules ou associées, étaient les manifestations les plus fréquentes (76,3%), avec des douleurs sans spécificité de localisation. Cependant, les myalgies isolées touchaient principalement les membres inférieurs (60,7%). Les manifestations musculo-squelettiques inflammatoires représentaient 30,5% (n = 36) de tous les irAEs musculo-squelettiques. La polyarthrite rhumatoïde-like était la manifestation inflammatoire la plus fréquente (10,2%) avec des marqueurs immunologiques négatifs pour tous les patients. Aucun patient n'a développé d'artérite à cellules géantes. Pour 6 patients, les symptômes initiaux n'étaient pas inflammatoires. Ces patients souffraient initialement d'arthralgies ou de myalgies, avant de présenter secondairement des manifestations inflammatoires (pseudo polyarthrite rhizomélique-like, monoarthrite, oligoarthrite, polyarthrite rhumatoïde-like). Les marqueurs inflammatoires étaient augmentés chez 24 patients et étaient significativement associés à des

douleurs de rythme inflammatoire ($p = 0,0115$). Le liquide synovial était inflammatoire chez 10 des 11 patients pour lesquels il était disponible. Nous avons reporté 2 cas de myosite-like, avec pour les 2, des taux de créatine phosphokinase 20 fois supérieurs à la normale mais des marqueurs immunologiques négatifs. Les taux de créatinine phosphokinase étaient disponibles dans 21 cas et élevés dans 2 cas (hormis ceux de myosite-like), une polyarthrite rhumatoïde-like et 1 cas de myalgies de rythme mécanique, avec des taux 1,5 fois supérieure à la normale.

Selon la classification CTCAE, 62 irAEs musculo-squelettiques étaient de grade 1, 41, 13 et 2 étaient de grade 2, 3 et 4, respectivement. Aucun patient n'est décédé des suites d'un irAE musculo-squelettique. Toutes les myalgies et quasiment toutes les arthralgies (97,6%) étaient de grade 1 ou 2, tandis que toutes les myosites-like étaient de grade 4 (tableau 2). Les irAEs musculo-squelettiques de grade 3 et 4 ont été observés lorsque l'ICI était utilisé en monothérapie, en combinaison avec un autre ICI et en association avec une chimiothérapie dans 60%, 33,3% et 6,7% des cas, respectivement.

Les traitements utilisés pour prendre en charge les irAEs musculo-squelettiques sont détaillés dans le tableau 3. Les antalgiques étaient les traitements les plus utilisés (86,4%) à la fois pour les irAEs musculo-squelettiques avec manifestations inflammatoires et non inflammatoires. Trois des 7 oligoarthrites et aucune des monoarthrites ont été traitées par infiltration locale de glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes systémiques ont été utilisés pour 38 patients (23,2%), dont 20 patients présentant des manifestations inflammatoires, avec une dose moyenne de 43 ± 35 milligrammes/jour. Les glucocorticoïdes systémiques étaient significativement plus souvent utilisés pour les irAEs musculo-squelettiques de grade 3 ou 4 que pour ceux de grade 1 ou 2 (93,3% vs. 23,3%, $p < 0,0001$). Les csDMARDs ont été utilisés pour prendre en charge 8 manifestations inflammatoires (6,8%) dont 5 de grade 3 ou 4. Le

csDMARD principal était le méthotrexate, utilisé seul (n = 5) ou associé à l'hydroxychloroquine (n = 1), avec des doses variant de 10 à 17,5 milligrammes par semaine. D'autres associations de csDMARDs ont été utilisées : hydroxychloroquine et leflunomide (n = 1) ainsi que hydroxychloroquine et azathioprine (n = 1). Les posologies de méthotrexate variaient de 10 à 17,5 milligrammes par semaine. Les bDMARDs n'ont pas été utilisés dans notre cohorte. Les irAEs musculo-squelettiques ont entraîné la suspension de l'ICI responsable pour 23 patients (19,5%). Six patients ont été rechallengés avec un ICI (avec une autre molécule d'ICI pour 5 patients) : 1 patient avec une polyarthrite rhumatoïde-like et 5 patients avec des arthralgies ou des myalgies seules.

Parmi les 118 patients présentant des irAEs musculo-squelettiques, 9 patients (7,6%) avaient un rhumatisme inflammatoire chronique préexistant et aucun d'entre eux n'avaient de traitement de fond (glucocorticoïdes systémiques, csDMARDs ou bDMARDs) à l'introduction de l'ICI (tableau 4). Huit patients ont reçu un ICI en monothérapie et 1 patient a reçu un ICI en combinaison avec un autre ICI. Le délai médian d'apparition des irAEs musculo-squelettiques était plus court chez ces patients (1,6 mois). La majorité des irAEs musculo-squelettiques était de grade 2 (77,8%). Aucun de ces patients n'a présenté d'irAE musculo-squelettique de grade 3 ou 4. Trois patients ont présenté une poussée de leur maladie inflammatoire chronique préexistante (1 sarcoïdose, 1 polyarthrite rhumatoïde, 1 monoarthrite en lien avec de la goutte). Tous les patients, sauf deux, ont été traités avec des antalgiques (77,8%), 4 (44,4%) ont reçu des glucocorticoïdes systémiques et aucun n'a eu besoin de disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Deux patients ont dû interrompre le traitement par ICI en raison de l'irAE musculo-squelettique.

La majorité des irAEs musculo-squelettiques (79,7%) s'est résolue dans un délai médian de 3 mois (IC 95% : 2,2 ; 4,0) (tableau 2). Les monoarthrites avaient le délai de résolution le plus court, avec un délai médian de 0,5 mois (IC 95% : 0,4 ; 15,3), alors que la sarcoïdose avait le délai le plus long, 16,9 mois. Les irAEs musculo-squelettiques de grade 3 ou 4 étaient significativement plus persistants que ceux de grade 1 ou 2 (60% vs. 14,7%, $p = 0,0004$). Les 24 irAEs musculo-squelettiques persistants avaient un délai médian d'apparition significativement plus long (2,9 mois) comparés à ceux qui se sont résolus (délai médian de 1,9 mois) $p = 0,0271$. Malgré l'arrêt de l'ICI, pour un irAE musculo-squelettique, pour un autre type d'irAE ou pour un échappement thérapeutique, 14 patients avaient un irAE musculo-squelettique toujours persistant.

Réponse tumorale chez les patients présentant des irAEs musculo-squelettiques

Trois mois après le début du traitement par ICI, 15 patients ont présenté une réponse tumorale complète (12,8%), 28 une réponse partielle (23,9%), 32 une maladie stable (27,4%) et 42 une progression tumorale (35,9%). Nous avons comparé la réponse tumorale en fonction de la sévérité des irAEs musculo-squelettiques sans retrouver de différence significative en fonction du grade. Nous avons aussi comparé la réponse tumorale entre les patients présentant des arthralgies/myalgies et ceux présentant des manifestations inflammatoires, sans montrer de différence significative (réponse tumorale complète ou partielle obtenue pour 34,6% des arthralgies/myalgies vs. 40,0% des manifestations inflammatoires, $p = 0,6746$). De même, la comparaison de la réponse tumorale à 3 mois en fonction du rythme des douleurs (mécanique ou inflammatoire) n'a pas montré de différence. En effet, 31,6% et 38,1% des patients présentant des douleurs mécaniques et inflammatoires ont eu une réponse tumorale complète ou partielle ($p = 0,7754$).

Nous avons également évalué la réponse tumorale en fonction des traitements utilisés pour prendre en charge les irAEs musculo-squelettiques. Une réponse tumorale complète ou partielle a été observée pour 39,5% des patients ayant reçu des glucocorticoïdes systémiques et pour 35,5% de ceux n'en ayant pas reçu ($p = 0,6869$). Uniquement parmi les patients ayant présenté des manifestations inflammatoires, la réponse tumorale était la même entre les utilisateurs et les non-utilisateurs de glucocorticoïdes systémiques (40% vs. 40%, $p = 1,0000$). Parmi les patients traités avec des csDMARDs, 6 (75%) ont eu une réponse complète ou partielle et 2 (25%) ont eu une maladie stable ou une progression du cancer ($p = 0,0500$).

Discussion

Notre recueil systématique des irAEs musculo-squelettiques dans une grande cohorte de patients traités par ICI pour des tumeurs solides montre que leur prévalence est importante (12,7%). Cette fréquence est supérieure à celle rapportée dans d'autres études (16,17,40–42). Cette différence s'explique facilement puisque la majorité de ces études n'a recueilli que les manifestations musculo-squelettiques inflammatoires. Une étude de la Mayo Clinic a recueilli rétrospectivement les manifestations rhumatologiques inflammatoires de 1 293 patients ayant reçu des ICI, identifiant 3,3% d'irAEs rhumatologiques inflammatoires (43). Ce résultat est proche de ce que nous avons observé, avec 36 (3,9%) manifestations inflammatoires. Dans la plus grande étude prospective à ce jour, la prévalence rapportée des manifestations inflammatoires est de 3,8% (21). Nos résultats ont confirmé la sous-estimation des irAEs musculo-squelettiques. En effet, la prévalence des arthralgies et des myalgies, seules ou associées, était de 9,7 % et représentait 76,3 % des irAEs musculo-squelettiques dans notre étude. Une revue systématique de la littérature des essais cliniques de l'ICI a rapporté 1 à 43%

d'arthralgies et 2 à 20% de myalgies comme irAEs musculo-squelettiques (18). La faible sévérité des irAEs musculo-squelettiques, avec 87,3% de grade 1 ou 2, que nous avons observée est similaire à celle rapportée dans une étude rétrospective canadienne de 117 patients présentant des irAEs musculo-squelettiques, avec 65,4% de grade 1 ou 2 (44).

La pertinence clinique du dosage des marqueurs biologiques de l'inflammation est discutable. En effet, leur interprétation dans un contexte du cancer peut être considérée comme difficile. Cependant, nous avons mis en évidence une association significative entre des douleurs de rythme inflammatoire et l'élévation des marqueurs inflammatoire. Ainsi, l'analyse du taux de protéine C-réactive ou de la vitesse de sédimentation des érythrocytes pourrait aider les oncologues à mieux catégoriser les plaintes musculo-squelettiques de leurs patients. Par ailleurs, les taux de créatine phosphokinase se situaient dans les normes chez tous les patients présentant des myalgies, sauf un. Nos résultats confirment qu'il n'est pas utile de surveiller systématiquement le taux de créatinine phosphokinase (13). Cependant, une élévation significative du taux de créatinine phosphokinase chez un patient présentant des myalgies doit faire évoquer le diagnostic de myosite-like.

Nous avons inclus les patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique préexistant à l'introduction du traitement par ICI. Tous (n = 9) avaient arrêté leur DMARD et aucun n'avait de corticothérapie au début du traitement par ICI. Pour ces patients, le délai d'apparition des irAEs musculo-squelettiques était plus court, comme rapporté ailleurs (45,46). Les irAEs musculo-squelettiques étaient non sévères et seulement un tiers des patients ont connu une poussée de leur rhumatisme inflammatoire chronique préexistant. L'arrêt du traitement par ICI ou l'introduction d'un glucocorticoïde systémique n'ont généralement pas été nécessaires, alors que les patients n'étaient pas sous DMARDs. Une étude rétrospective a évalué

la sécurité de l'ICI chez 112 patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante. Parmi eux, 20 patients avaient une polyarthrite rhumatoïde et 60% d'entre eux ont eu une poussée de leur polyarthrite rhumatoïde, toutes sauf une étaient légères ou modérées et 83% des patients ont reçu des glucocorticoïdes systémiques en traitement (47). Plusieurs autres études ont évalué la sécurité de l'ICI chez des patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante, avec des résultats rassurants (16,48–55). Environ la moitié des patients ont eu une poussée, avec des symptômes légers ou modérés ayant pu être pris en charge par des immunosuppresseurs, sans nécessiter l'arrêt du traitement par ICI.

Dans notre cohorte, la réponse tumorale à 3 mois ne différait pas en fonction de la sévérité de l'irAE (grades 1 et 2 vs. grades 3 et 4), du type de manifestations (arthralgies/myalgies vs. manifestations inflammatoires) ou du rythme des douleurs (mécanique vs. inflammatoire). Il a été démontré que les patients présentant un irAE musculo-squelettique ont une meilleure réponse tumorale que ceux n'en présentant pas (16,21,22,24,40,45,56,57). Les études qui ont montré cette association n'ont pris en compte que les manifestations inflammatoires ou les irAEs musculo-squelettiques graves. Notre méthodologie, qui n'a pas évalué la réponse tumorale chez les patients sans irAE musculo-squelettique, ne permet pas d'extrapoler. Cependant, à la lumière de nos résultats, il serait particulièrement intéressant d'étudier si la réponse tumorale chez les patients présentant un irAE musculo-squelettique non sévère ou de manifestation non inflammatoire est meilleure que chez ceux ne présentant pas d'irAE musculo-squelettique (21). Nos résultats sont également rassurants quant à l'impact de l'utilisation des glucocorticoïdes systémiques sur la réponse tumorale. Ils étaient peu utilisés dans notre cohorte (32,2%) et lorsqu'ils étaient administrés, ils ne modifiaient pas la réponse tumorale à l'ICI, que ce soit dans l'ensemble de la population ayant présenté des irAEs musculo-squelettiques ou uniquement parmi les patients avec une manifestation inflammatoire. Les

glucocorticoïdes systémiques sont souvent accusés d'altérer la réponse anti tumorale en raison d'une réduction de la prolifération des lymphocytes T (58), mais ce phénomène est surtout observé chez les patients sous glucocorticoïdes systémiques à des doses ≥ 10 mg par jour au moment de l'initiation de l'ICI (59). L'utilisation de glucocorticoïdes systémiques, à un stade ultérieur, en traitement des irAEs musculo-squelettiques, nécessite une étude plus approfondie. Pour la prise en charge des irAEs musculo-squelettiques, la Ligue européenne contre le rhumatisme a défini 3 escalades de traitements : d'abord les glucocorticoïdes locaux ou systémiques si les symptômes ne sont pas contrôlés par le traitement symptomatique, puis les csDMARDs en cas de réponse inadéquate aux glucocorticoïdes ou pour une épargne cortisonée, et pour les irAEs sévères ou réfractaires, les bDMARDs (17). Aucun de nos patients n'a eu besoin de bDMARD.

Notre étude présente cependant des limites. Nous n'avons pas inclus les patients ayant participé à un essai contrôlé par placebo en aveugle, car nous n'étions pas en mesure de déterminer le traitement qu'ils avaient reçu. L'exclusion de ces patients peut avoir conduit à une sous-estimation de la prévalence des irAEs musculo-squelettiques. Cependant, nos comparaisons avec d'autres prévalences restent valables, car les autres études ont utilisé la même méthodologie (40,60). Une autre limite de cette étude, est l'existence d'un possible biais de limitation inhérent à notre conception rétrospective. Dans notre étude, tous les patients ayant présenté un irAE musculo-squelettique grave avait été vu en consultation par un rhumatologue et le compte rendu de leur consultation avait été scanné dans leur dossier médical. Même si nous avons essayé d'être aussi exhaustifs et précis que possible, en faisant une revue systématique de tous les dossiers médicaux à la recherche d'irAEs musculo-squelettiques, il est possible que les irAEs musculo-squelettiques de bas grade aient été mal diagnostiqués.

Conclusion

A notre connaissance, il s'agit de la cohorte monocentrique décrivant le plus grand nombre d'irAEs musculo-squelettiques chez des patients traités par ICI sans se focaliser uniquement sur les manifestations sévères ou inflammatoires. Les irAEs musculo-squelettiques sont fréquents, le plus souvent non sévères, bien tolérés et résolutifs, permettant ainsi la poursuite du traitement par ICI. La collaboration entre les oncologues et les rhumatologues devrait être davantage encouragée afin de déterminer si tous les irAEs musculo-squelettiques, même ceux non sévères ou présentant des manifestations non inflammatoires, sont associés à une bonne réponse tumorale aux ICI.

Tableaux

Tableau 1 : Données démographiques et oncologiques des patients présentant un irAE musculo-squelettique.

Caractéristiques (n total = 927)	irAE musculo-squelettique
Âge, années, moyenne (DS)	65.0 (10.3)
Hommes, n (%)	72 (61.0)
Localisation de la tumeur maligne, n (%)	
Cancers pulmonaires	68 (57.6)
Cancers urologiques	32 (27.1)
Mélanomes	8 (6.8)
Cancers du sein	5 (4.2)
Cancers neuroendocriniens	3 (2.5)
Cancers digestifs	2 (1.7)
Schéma thérapeutique, n (%)	
ICI monothérapie	88 (74.6)
Combinaison ICI + ICI	18 (15.2)
Association ICI + chimiothérapie	12 (10.2)
ICI, n (%)	
Anti CTLA-4	20 (16.9)
Tremelimumab	2 (1.7)
Ipilimumab	18 (15.2)
Anti PD-1	102 (86.4)
Nivolumab	66 (55.9)
Pembrolizumab	36 (30.5)
Anti PD-L1	14 (11.9)
Atezolizumab	4 (3.4)
Durvalumab	10 (8.5)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des irAEs musculo-squelettiques, prévalence, délai d'apparition, sévérité selon la classification CTCAE et délai de résolution.

irAEs musculo-squelettiques n (%)	Fréquence	Douleurs de rythme inflammatoire (%)	Délai médian apparition (mois) Exact 95% IC	Grade 1 n = 62 (52.5%)	Grade 2 n = 41 (34.8%)	Grade 3 n = 13 (11.0%)	Grade 4 n = 2 (1.7%)	p-value grades < 3 vs grades >3	Délai médian résolution (mois) Exact 95% IC
Arthralgies/ Myalgies	90 (76.3)								
Myalgies seules	28 (23.7)	36.4	1.5 (0.9;2.1)	20 (71.4)	8 (28.6)	0 (0)	0 (0)	0.0204	1.5 (1.2;2.8)
Arthralgies seules	41 (34.8)	46.2	2.5 (1.6;4.6)	26 (63.4)	14 (34.2)	1 (2.4)	0 (0)	0.0180	3.0 (2.1;5)
Arthromyalgies	21 (17.8)	50	2.5 (0.9;6)	15 (71.4)	6 (28.6)	0 (0)	0 (0)	0.0697	4.2 (2.1;7)
Manifestations inflammatoires	36 (30.5)								
Monoarthrite	5 (4.2)	75	2.1 (1.2;25.4)	1 (20)	4 (80)	0 (0)	0 (0)	1.0000	0.5 (0.4;15.3)
Oligoarthrite	7 (5.9)	100	2.7 (0.6;13.2)	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.1)	0 (0)	0.0049	3.4 (3.0;14.5)
Pseudo polyarthrite rhizomélique-like	7 (5.9)	100	7.1 (1.7;23.4)	1 (14.3)	4 (57.1)	2 (28.6)	0 (0)	0.2204	3.4 (1.8;4.8)
Polyarthrite rhumatoïde-like	12 (10.2)	100	3.9 (1.8;14.4)	0 (0)	6 (50)	6 (50)	0 (0)	0.0010	4.1 (2.7;14.7)
Spondyloarthrite-like	2 (1.7)	100	10.6 (1.3;19.9)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1.0000	1.2 (:;)
Myosite-like	2 (1.7)	100	0.5 (0.5;0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0.0152	6.9 (:;)
Sarcoïdose-like	1 (0.9)	100	7.6 (:;)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1.0000	16.9 (:;)

Tableau 3 : Description des traitements utilisés pour prendre en charge les irAEs musculo-squelettiques.

irAEs musculo-squelettiques n (%)	Antalgiques	AINS topiques	AINS	Glucocorticoïdes infiltration	Glucocorticoïdes systémiques	Colchicine	csDMARDs	bDMARDs
Myalgies seules (n = 28)	24 (85.7)	0 (0)	2 (7.1)	0 (0)	5 (17.9)	1 (3.6)	0 (0)	0 (0)
Arthralgies seules (n = 41)	34 (82.9)	2 (4.5)	3 (7.3)	0 (0)	10 (24.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arthromyalgies (n = 21)	19 (90.5)	2 (9.5)	4 (19.1)	0 (0)	3 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Monoarthrite (n = 5)	5 (100)	1 (20,0)	2 (40.0)	0 (0)	1 (20.0)	2 (40.0)	0 (0)	0 (0)
Oligoarthrite (n = 7)	7 (100)	0 (0)	2 (28.6)	3 (42.9)	4 (57.1)	3 (42.9)	1 (14.3)	0 (0)
Pseudo polyarthrite rhizomélique-like (n = 7)	7 (100)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	4 (57.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Polyarthrite rhumatoïde-like (n = 12)	11 (91.7)	2 (16.7)	3 (25.2)	2 (16.7)	9 (75)	3 (25.4)	7 (58.3)	0 (0)
Spondyloarthrite-like (n = 2)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myosite-like (n = 2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sarcoïdose-like (n = 1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tableau 4 : Description, prise en charge et évolution des patients avec un rhumatisme inflammatoire chronique préexistant.

Rhumatisme inflammatoire chronique préexistant	Type de tumeur maligne	ICI	irAEs musculo-squelettiques	Délai médian apparition (mois)	Grade	Traitements	Suspension de l'ICI	Évolution
Syndrome de gougerot sjögren	Pulmonaire	Atezolizumab	Myalgies isolées	2.0	1	Aucun	Non	Résolution
Sarcoïdose	Pulmonaire	Pembroлизumab	Poussée de sarcoïdose	7.6	2	Antalgiques	Non	Résolution
Sarcoïdose	Digestive	Durvalumab + Tremelimumab	Arthralgies isolées	1.8	2	Antalgiques	Non	Résolution
Maladie de Behçet	Pulmonaire	Nivolumab	Arthromyalgies associées	0.9	1	Antalgiques	Non	Résolution
Goutte	Pulmonaire	Nivolumab	Arthralgies isolées	1.6	2	Antalgiques	Non	Résolution
Pseudo polyarthrite rhizomélique	Mélanome	Pembroлизumab	Arthralgies isolées	0.9	2	Antalgiques + Glucocorticoïdes	Oui	Résolution
Polyarthrite rhumatoïde	Pulmonaire	Nivolumab	Poussée de polyarthrite rhumatoïde	5.8	2	Antalgiques + Glucocorticoïdes	Oui	Résolution
Goutte	Urologique	Nivolumab	Monoarthrite goutteuse	1.4	2	Antalgiques + Glucocorticoïdes+ Colchicine	Non	Résolution
Goutte	Pulmonaire	Pembroлизumab	Polyarthrite rhumatoïde-like	1.4	2	Antalgiques + Glucocorticoïdes + Colchicine	Non	Résolution

Tableau 5 : Facteurs de risque associés à la survenue des irAEs musculo-squelettiques : analyse univariée.

Variabes	n (%)	irAEs musculo-squelettiques n (%)	Odds Ratio (95% IC)	p-value
Cancers pulmonaires	532 (57.4)	68 (12.8)	1.03 (0.59 ;1.79)	0.9287
Cancers urologiques	251 (27.1)	32 (12.8)	1.02 (0.55 ;1.90)	0.9433
Autres cancers	144 (15.5)	18 (12.5)		
Femmes	332 (35.8)	46 (13.9)	1.17 (0.79 ;1.74)	0.4425
Hommes	595 (64.2)	72 (12.1)		

Abréviations

ICI : inhibiteur(s) du check point immunitaire

IrAE(s) : immune related adverse event(s)

IPC : Institut Paoli-Calmettes

CTCAE : common terminology criteria for adverse events

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

csDMARD(s) : conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug(s)

bDMARD(s) : biological disease-modifying antirheumatic drug(s)

DMARD(s) : disease-modifying antirheumatic drug(s)

vs. : versus.

Références bibliographiques

1. Onitilo AA, Wittig JA. Principles of Immunotherapy in Melanoma. *Surgical Clinics of North America*. févr 2020;100(1):161-73.
2. 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. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1540-50.
3. Park J, Kwon M, Shin E-C. Immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. *Arch Pharm Res*. nov 2016;39(11):1577-87.
4. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA A Cancer J Clin*. mars 2020;70(2):86-104.
5. Calabrese LH, Caporali R, Blank CU, Kirk AD. Modulating the wayward T cell: New horizons with immune checkpoint inhibitor treatments in autoimmunity, transplant, and cancer. *Journal of Autoimmunity*. déc 2020;115:102546.
6. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):158-68.
7. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2019;16(9):563-80.
8. Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, Diab A. Review: Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer. *Arthritis & Rheumatology*. avr 2017;69(4):687-99.
9. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 déc 2018;4(12):1721.
10. Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO. Immune-Related Adverse Effects of Cancer Immunotherapy— Implications for Rheumatology. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. févr 2017;43(1):65-78.
11. Sapalidis K, Kosmidis C, Michalopoulos N, Koulouris C, Mantalobas S, Giannakidis D, et al. Psoriatic arthritis due to nivolumab administration a case report and review of the literature. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2018;23:182-7.
12. Dimitriou F, Frauchiger AL, Urosevic-Maiwald M, Naegeli MC, Goldinger SM, Barysch M, et al. Sarcoid-like reactions in patients receiving modern melanoma treatment. *Melanoma Research*. juin 2018;28(3):230-6.
13. Kostine M, Truchetet M-E, Schaefferbeke T. Clinical characteristics of rheumatic syndromes associated with checkpoint inhibitors therapy. *Rheumatology*. 1 déc 2019;58(Supplement_7):vii68-74.
14. 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*. janv 2017;76(1):43-50.
15. 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*. oct 2017;76(10):1747-50.
16. Angelopoulou F, Bogdanos D, Dimitroulas T, Sakkas L, Daoussis D. Immune checkpoint inhibitor-induced musculoskeletal manifestations. *Rheumatol Int*. janv 2021;41(1):33-42.
17. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse

- events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis.* janv 2021;80(1):36-48.
18. 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.* nov 2017;69(11):1751-63.
 19. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and Rheumatic Diseases Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of the Literature. *CDS.* 17 sept 2018;13(3):150-64.
 20. Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology.* 1 déc 2019;58(Supplement_7):vii40-8.
 21. 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.* mars 2018;77(3):393-8.
 22. Daoussis D, Kraniotis P, Filippopoulou A, Argiriadi R, Theodoraki S, Makatsoris T, et al. An MRI study of immune checkpoint inhibitor-induced musculoskeletal manifestations myofasciitis is the prominent imaging finding. *Rheumatology.* 1 mai 2020;59(5):1041-50.
 23. Narváez J, Juárez-López P, LLuch J, Narváez JA, Palmero R, García del Muro X, et al. Rheumatic immune-related adverse events in patients on anti-PD-1 inhibitors: Fasciitis with myositis syndrome as a new complication of immunotherapy. *Autoimmunity Reviews.* oct 2018;17(10):1040-5.
 24. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers.* 20 mars 2020;12(3):738.
 25. Zhong H, Zhou J, Xu D, Zeng X. Rheumatic immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Asia-Pac J Clin Oncol* [Internet]. 27 juill 2020 [cité 17 févr 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajco.13346>
 26. on behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group, Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunotherapy Cancer.* déc 2017;5(1):95.
 27. Lee K-A, Kim H-R, Yoon SY. Rheumatic complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Korean J Intern Med.* 1 nov 2019;34(6):1197-209.
 28. Crețu I, Bojincă M, Milicescu M, Cursaru A, Șerban B, Crețu B, et al. Musculoskeletal adverse reactions after immunotherapy for cancer: A case series. *Exp Ther Med.* 16 juill 2021;22(3):1027.
 29. Bobircă A, Bobircă F, Ancuta I, Florescu A, Pădureanu V, Florescu DN, et al. Rheumatic Immune-Related Adverse Events—A Consequence of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Biology.* 20 juin 2021;10(6):561.
 30. Liu Y, Jaquith JM, Mccarthy-Fruin K, Zhu X, Zhou X, Li Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis: a novel clinical entity with striking similarities to seronegative rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* déc 2020;39(12):3631-7.
 31. Kermani TA, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica. *The Lancet.* janv 2013;381(9860):63-72.
 32. Martin de Fremont G, Belkhir R, Henry J, Voisin AL, Lambotte O, Besson FL, et al. Features of polymyalgia rheumatica-like syndrome after immune checkpoint inhibitor therapy. *Ann Rheum Dis.* 18 mars 2020;annrheumdis-2020-217225.
 33. Manzo C, Isetta M, Natale M, Castagna A. Identification and Classification of

Polymyalgia Rheumatica (PMR) and PMR-Like Syndromes Following Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) Therapy: Discussion Points and Grey Areas Emerging from a Systematic Review of Published Literature. *Medicines*. 3 nov 2020;7(11):68.

34. Kudo F, Watanabe Y, Iwai Y, Miwa C, Nagai Y, Ota H, et al. Advanced Lung Adenocarcinoma with Nivolumab-associated Dermatomyositis. *Intern Med*. 1 août 2018;57(15):2217-21.

35. Cotliar J, Querfeld C, Boswell WJ, Raja N, Raz D, Chen R. Pembrolizumab-associated sarcoidosis. *JAAD Case Reports*. juill 2016;2(4):290-3.

36. Tetzlaff MT, Nelson KC, Diab A, Staerckel GA, Nagarajan P, Torres-Cabala CA, et al. Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: a marker of therapy response in a subset of melanoma patients. *J Immunotherapy Cancer*. déc 2018;6(1):14.

37. Firwana B, Ravilla R, Raval M, Hutchins L, Mahmoud F. Sarcoidosis-like syndrome and lymphadenopathy due to checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. déc 2017;23(8):620-4.

38. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017.

39. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*. mars 2017;18(3):e143-52.

40. Liew DFL, Leung JLY, Liu B, Cebon J, Frauman AG, Buchanan RRC. Association of good oncological response to therapy with the development of rheumatic immune-related adverse events following PD-1 inhibitor therapy. *Int J Rheum Dis*. févr 2019;22(2):297-302.

41. 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. *Autoimmunity Reviews*. mars 2018;17(3):284-9.

42. 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. *European Journal of Cancer*. sept 2017;82:34-44.

43. Richter MD, Crowson C, Kottschade LA, Finnes HD, Markovic SN, Thanarajasingam U. Rheumatic Syndromes Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Single-Center Cohort of Sixty-One Patients. *Arthritis Rheumatol*. mars 2019;71(3):468-75.

44. Roberts J, Ennis D, Hudson M, Ye C, Saltman A, Himmel M, et al. Rheumatic immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: A nationwide multi-center cohort. *Autoimmunity Reviews*. août 2020;19(8):102595.

45. Verspohl SH, Holderried T, Behning C, Brossart P, Schäfer VS. Prevalence, therapy and tumour response in patients with rheumatic immune-related adverse events following immune checkpoint inhibitor therapy: a single-centre analysis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal*. janv 2021;13:1759720X2110069.

46. Mooradian MJ, Nasrallah M, Gainor JF, Reynolds KL, Cohen JV, Lawrence DP, et al. Musculoskeletal rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: A single center experience. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. juin 2019;48(6):1127-32.

47. Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos F, 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*. déc 2019;71(12):2100-11.

48. Kehl KL, Yang S, Awad MM, Palmer N, Kohane IS, Schrag D. Pre-existing autoimmune disease and the risk of immune-related adverse events among patients receiving checkpoint inhibitors for cancer. *Cancer Immunol Immunother*. juin 2019;68(6):917-26.

49. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, et al. Safety

- of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *JCO*. 1 juill 2018;36(19):1905-12.
50. 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. *European Journal of Cancer*. avr 2017;75:24-32.
51. Mitchell EL, Lau PKH, Khoo C, Liew D, Leung J, Liu B, et al. Rheumatic immune-related adverse events secondary to anti-programmed death-1 antibodies and preliminary analysis on the impact of corticosteroids on anti-tumour response: A case series. *European Journal of Cancer*. déc 2018;105:88-102.
52. 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*. 1 févr 2016;2(2):234.
53. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 16 janv 2018;168(2):121.
54. Donia M, Pedersen M, Svane IM. Cancer immunotherapy in patients with preexisting autoimmune disorders. *Semin Immunopathol*. avr 2017;39(3):333-7.
55. 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. *Annals of Oncology*. févr 2017;28(2):368-76.
56. Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, Hwu W-J. Radiologic Manifestations of Immune-Related Adverse Events in Patients With Metastatic Melanoma Undergoing Anti-CTLA-4 Antibody Therapy. *American Journal of Roentgenology*. déc 2011;197(6):W992-1000.
57. Adda L, Batteux B, Saidak Z, Poulet C, Arnault J-P, Chauffert B, et al. Rheumatic and musculoskeletal disorders induced by immune checkpoint inhibitors: Consequences on overall survival. *Joint Bone Spine*. juill 2021;88(4):105168.
58. Tokunaga A, Sugiyama D, Maeda Y, Warner AB, Panageas KS, Ito S, et al. Selective inhibition of low-affinity memory CD8+ T cells by corticosteroids. *Journal of Experimental Medicine*. 2 déc 2019;216(12):2701-13.
59. 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. *JCO*. 1 oct 2018;36(28):2872-8.
60. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, Le DT, Lipson EJ, Naidoo J, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. déc 2018;48(3):553-7.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Contexte La prévalence des effets indésirables immunomédiés (irAEs) musculo-squelettiques est probablement sous-estimée, car la plupart des études ne rapportent que les effets indésirables sévères. Notre objectif était de décrire et de caractériser tous les irAEs musculo-squelettiques dans une grande cohorte de patients traités par inhibiteurs du check point immunitaire (ICI).

Patients Méthodes Nous avons mené une étude rétrospective parmi les patients ayant reçu des ICI du 27/07/2014 au 08/05/2020 dans les services d'oncologie médicale de l'Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France. Tous les dossiers médicaux ont été systématiquement examinés par un rhumatologue qui a recueilli les caractéristiques cliniques des irAEs musculo-squelettiques, leur délai d'apparition, le schéma thérapeutique, la prise en charge des irAEs musculo-squelettiques et leur évolution. Nous avons également évalué la réponse tumorale à 3 mois, en fonction de la sévérité des irAEs musculo-squelettiques et des traitements utilisés pour les prendre en charge.

Résultats Dans notre cohorte de 927 patients traités par ICI pour une tumeur solide, 118 patients (12,7%) ont présenté un irAE musculo-squelettique. Leur âge médian était de 66,5 ans, 61% étaient des hommes, traités principalement pour un cancer pulmonaire (57,6%) ou urologique (27,1%). L'ICI le plus souvent utilisé était un anti PD-1. Les arthralgies et les myalgies étaient les irAEs musculo-squelettiques les plus fréquents (76,3%) tandis que les manifestations inflammatoires ont été comptabilisées chez 36 patients (30,5%) souvent associées à une élévation des marqueurs biologiques inflammatoires mais avec des marqueurs immunologiques négatifs. Le délai médian d'apparition était de 2 mois (IC 95% : 1,8 ; 2,7). Les irAEs musculo-squelettiques étaient le plus souvent non sévères, n'entraînant aucun décès. La réponse tumorale à 3 mois ne différait pas en fonction de la sévérité des irAEs, du type de manifestations (arthralgies/myalgies vs. manifestations inflammatoires), du rythme des douleurs (mécanique vs. inflammatoire) ou des traitements des irAEs musculo-squelettiques.

Conclusion Les irAEs musculo-squelettiques dans cette grande cohorte de patients traités par ICI étaient fréquents (12,7%), généralement légers et bien tolérés.

Abstract

Background The prevalence of the musculoskeletal immune-related adverse events (irAEs) is probably underestimated, as most studies report severe side effects. Our aim was to describe and characterize all musculoskeletal irAEs in a large cohort of patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICI).

Patients Methods We conducted a retrospective study among patients who received ICI from 07/27/2014 to 05/08/2020 at the medical oncology department of the Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France. All medical files were systemically reviewed by a rheumatologist who collected clinical features, time of occurrence, treatment regimen, musculoskeletal irAEs management, course, and outcomes. We also assessed tumor response at 3 months, according to severity and treatments used to manage musculoskeletal irAEs.

Results In our cohort of 927 patients treated with ICI for a solid tumor, 118 patients (12.7%) presented a musculoskeletal irAE. Their median age was 66.5, 61% were male, and they mainly had a lung (57.6%) or urological cancer (27.1%). The most frequently involved ICI was an anti PD-1. Arthralgias and myalgias were the most frequent musculoskeletal irAEs (76.3%) and inflammatory rheumatic features were reported in 36 patients (30.5%) with elevated acute phase reactants and negative immunological markers. The median time of onset was 2 months (IC 95% 1.8; 2.7). Musculoskeletal irAEs were mainly mild and no deaths were related. Tumor response at 3 months did not differ according to irAEs severity, type of manifestation (arthralgias/myalgias vs. inflammatory rheumatic features), pain patterns (mechanical vs. inflammatory) or musculoskeletal irAEs treatments.

Conclusion Musculoskeletal irAEs in this large cohort of patients treated with ICI were frequent (12.7%), mostly mild and well tolerated.