



UNIVERSITE DE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Atteintes articulaires et nouvelles thérapies en cancérologie : une  
étude prospective monocentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 04 Juillet 2019 à 18h00  
au Pôle Formation  
**Par Amine MOUAMNIA**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Bernard CORTET**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL**

**Monsieur le Professeur Laurent MORTIER**

**Monsieur le Docteur Sylvain DUBUCQUOI**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Marie-Hélène VIEILLARD**

## **Avertissement**

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



## Liste des abréviations

**AMM** autorisation de mise sur le marché

**ANA** anticorps anti-nucléaire

**ANCA** anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles

**Anticorps anti-CCP** anticorps anti-peptides cycliques citrullinés

**CHU** Centre Hospitalier Universitaire

**CRP** c-réactive protéine

**cs DMARD** conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug

**CTLA4** Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4

**FR** facteur rhumatoïde

**HLA** Human Leukocyte Antigen

**ICI** inhibiteurs des checkpoints du système immunitaire

**irAEs** immune-related Adverse Events

**MSI** microsatellite instable

**NFS** numération formule sanguine

*MOUAMNIA Amine*

**PD-1** programmed cell death protein-1

**PD-L1** programmed death ligand-1

**PS** performance status

**SITC** Society for Immunotherapy of Cancer

## Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>3</b>
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>8</b>
<b>I.    Type d'étude et population</b>	
<b>A. Critères d'inclusion</b>	
<b>B. Critères d'exclusion</b>	
<b>II.    Données recueillies</b>	
<b>III.   Évaluation des patients</b>	
<b>A. Consultation V0</b>	
<b>B. Consultations V1, V2 et V3</b>	
<b>IV.   Cadre réglementaire</b>	
<b>V.    Analyses statistiques</b>	
<b>Résultats.....</b>	<b>15</b>
<b>I.    Analyse descriptive</b>	
<b>A. Caractéristiques de la population</b>	
<b>B. Traitement avant l'initiation de l'immunothérapie</b>	
<b>C. Prise en charge en consultation</b>	
<b>D. Caractéristiques cliniques des manifestations articulaires</b>	
<b>E. Caractéristiques paracliniques</b>	
<b>F. Prise en charge thérapeutique des manifestations articulaires</b>	

**G. Évolution de la réponse tumorale chez les patients présentant des manifestations articulaires**

**II. Analyse comparative**

**A. Évolution clinique**

**B. Évolution paraclinique**

**C. Évolution oncologique**

**D. Influence de l'immunothérapie sur le tableau clinique rhumatologique**

**E. Influence du sexe sur le tableau clinique**

<b>Discussion.....</b>	<b>34</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>44</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>46</b>
<b>Références Bibliographiques.....</b>	<b>69</b>

## Résumé

**Contexte :** L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge oncologique au cours de ces dernières années. L'immunothérapie repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de checkpoint permettant une levée d'inhibition des lymphocytes T induite par les cellules tumorales. Ces traitements sont pourvoyeurs d'effets indésirables nommés immune-related Adverse Events (irAEs). Les irAEs articulaires sont peu caractérisés et leur prise en charge n'est pas codifiée.

**Méthodes :** Cette étude prospective, observationnelle, descriptive incluait les patients vus en rhumatologie pour des manifestations articulaires d'apparition de novo ou l'exacerbation de manifestations articulaires après l'initiation d'une immunothérapie. L'objectif était d'évaluer en « vraie vie » la sémiologie clinique des irAEs ostéo-articulaires.

**Résultats :** Trente-sept patients étaient inclus pour irAEs. 24 mélanomes avec mutation B-RAF, 7 carcinomes pulmonaires non à petites cellules, 1 glioblastome, 1 carcinome neuroendocrine à petites cellules, 1 tumeur colorectale associée à un phénotype microsatellite instable, 1 cancer différencié thyroïdien, 1 carcinome rénal à cellules claires et 1 adénocarcinome œsophagien. Les manifestations articulaires étaient majoritairement d'horaire inflammatoire (94,59%), avec 45,95% d'arthrites/synovites. Dans notre étude, nous avons 13 arthrites indifférenciées

*MOUAMNIA Amine*

(35,14%), 5 pseudo-polyarthrites rhizomélisque-like (13,51%), 1 rhumatisme microcristallin (2,70%), 11 tableaux de polyarthralgie d'horaire inflammatoire (29,73%), 1 fasciite de Shulman (2,70%), 1 hydarthrose (2,70%), 1 tableau de myalgie d'étiologie indéterminée (2,70%), et 4 tableaux de rachialgies d'horaire mécanique (10,81%).

**Conclusion :** Les irAEs ostéo-articulaires sont principalement de forme périphérique. Ils ne nécessitent que très rarement l'arrêt de l'ICI et imposent une étroite collaboration entre rhumatologues et oncologues.

## INTRODUCTION

Le développement de traitements anti-tumoraux est un véritable enjeu de santé publique en raison de l'amélioration de la réponse thérapeutique, de l'allongement de la survie, de l'augmentation du nombre de patients recevant des molécules innovantes mais également de l'apparition de nouvelles toxicités nécessitant une structuration des équipes médicales au-delà de l'oncologie et impliquant toutes les spécialités d'organes afin d'offrir une réponse rapide et optimale à ces toxicités parfois sévères. Outre l'aspect médical, l'enjeu est donc également économique et structurel. Parmi ces nouvelles molécules, les inhibiteurs des checkpoints du système immunitaire (ICI) sont les plus développés.

Les ICI interagissent directement avec le système immunitaire afin d'obtenir une levée d'inhibition des lymphocytes T induite par les cellules tumorales. Les checkpoints immunitaires représentent un ensemble de molécules de surface de co-signalisation inhibitrices et/ou activatrices [1].

Les principales cibles des ICI sont le CTLA4 (Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4), le PD-1 (programmed cell death protein-1), et le PD-L1 (programmed death ligand-1).

L'activation des lymphocytes T nécessite un cosignal positif. Ce cosignal correspond à la reconnaissance de la molécule HLA (Human Leukocyte Antigen) située sur la cellule dendritique par le lymphocyte T, ainsi que l'interaction entre le récepteur CD80/86 et le CD28 présent sur le lymphocyte T. Ce cosignal entraîne l'expression du CTLA4 à la surface du lymphocyte T qui possède quant à lui une affinité supérieure

pour le CD80/86, et qui induit par conséquent une interruption du signal activateur. Les anticorps anti-CTLA4 vont donc inhiber l'action du CTLA4 et prolonger ainsi l'activation du lymphocyte T mais vont également amplifier sa réponse antitumorale (Figure 1A) [1].

La voie de signalisation de PD-1 agit quant à elle à 2 stades différents. Tout d'abord lors de l'activation du lymphocyte T par la cellule dendritique, mais aussi au niveau du lymphocyte T activé par les antigènes tumoraux. L'interaction de PD-1 avec son ligand provoque une inactivation lymphocytaire et par conséquent une tolérance vis-à-vis des cellules tumorales. Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 vont lever l'inhibition au profit d'une activité antitumorale du lymphocyte T (Figure 1B) [1].

**Figure 1A. Mode d'action des anti-CTLA4 d'après He XS et al [1]**

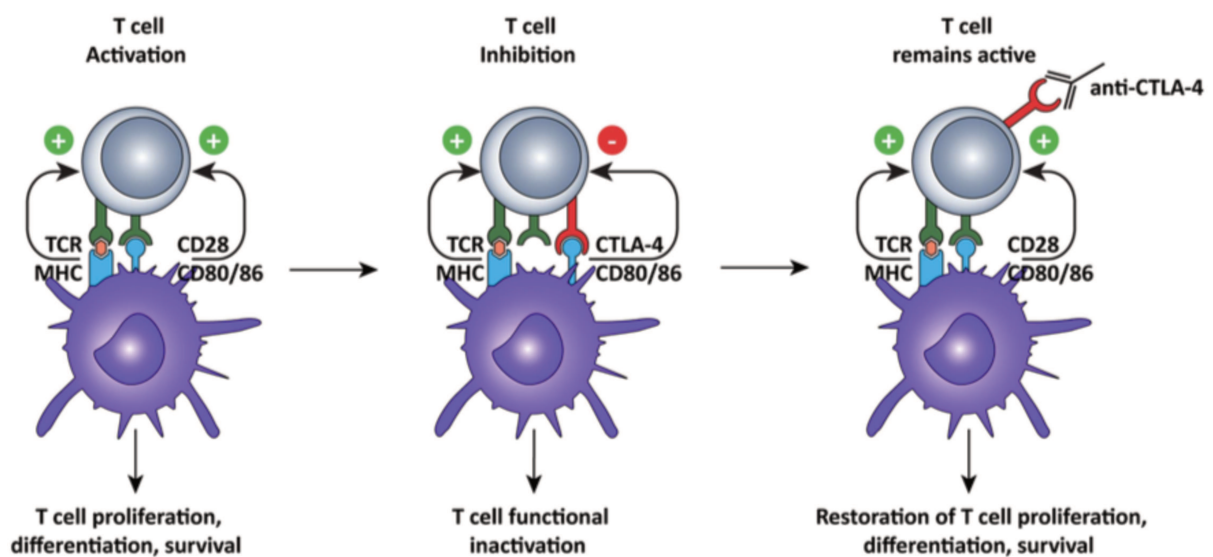
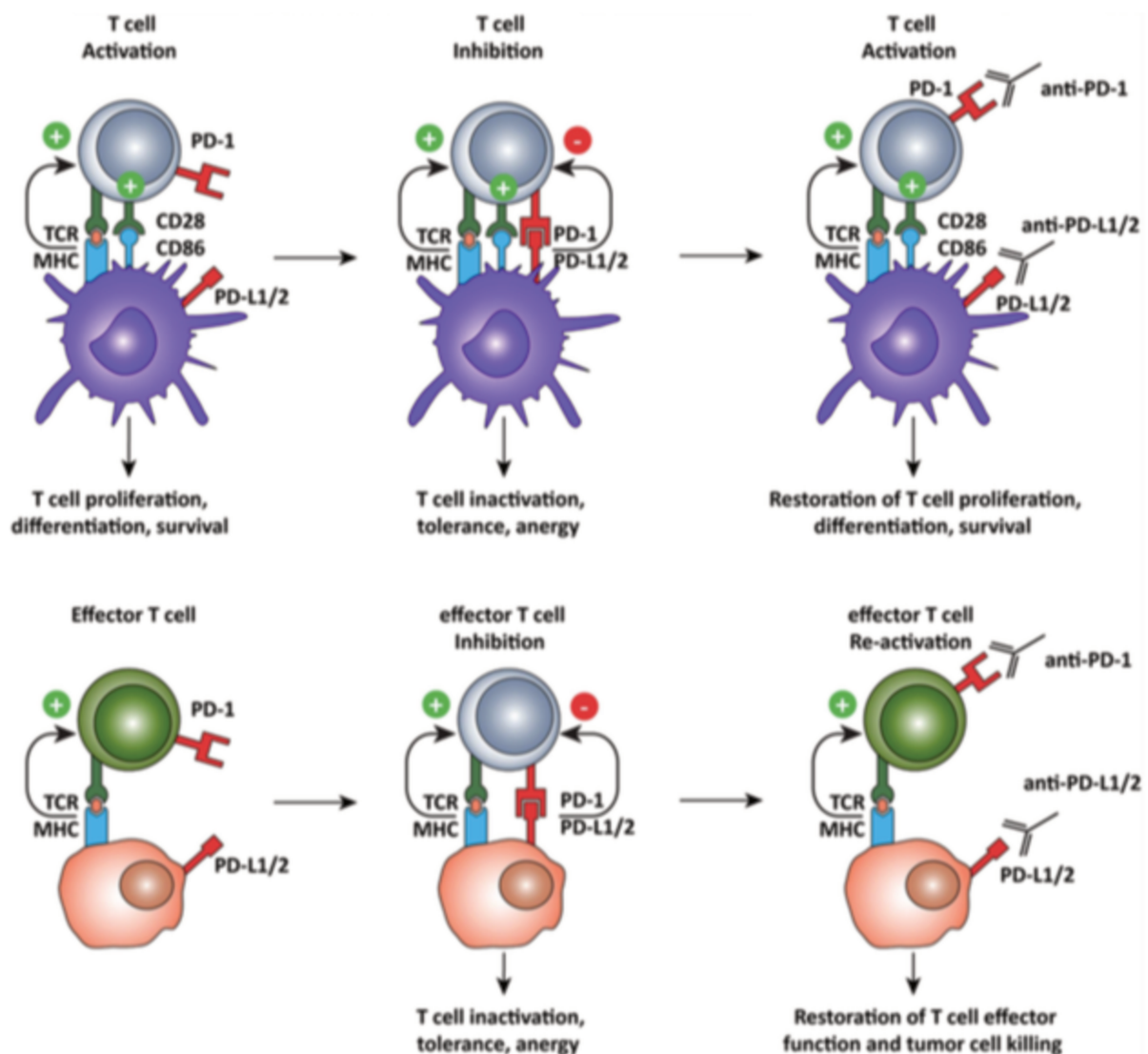




Figure 1B. Mode d'action des anti-PD-1 et anti-PD-L1 d'après He XS et al [1]



Les ICI ont un profil de tolérance différent des chimiothérapies traditionnelles. S'ils entraînent peu d'atteintes hématologiques, ils vont être pourvoyeurs d'une réponse inflammatoire « paradoxale » dans les tissus sains, et générer ainsi des effets indésirables appelés immune-related Adverse Events (irAEs). Ces irAEs sont la conséquence directe de l'hyperactivation des lymphocytes T par l'immunothérapie et d'une rupture de la tolérance du soi.

Les effets secondaires dysimmunitaires des ICI sont non spécifiques, avec des présentations cliniques variées. Ces effets secondaires peuvent être isolés ou combinés chez un même patient. Les principaux effets indésirables rapportés sont l'asthénie, les toxicités cutanées, les diarrhées, les endocrinopathies et les hépatites [2]. Des irAEs graves, ont été décrites mais restent moins fréquents [3-6]. Le degré de gravité est évalué selon la classification de gradation des effets secondaires des traitements CTCAE-4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) communément utilisée en oncologie (Annexe 1).

Sur le plan rhumatologique, les manifestations articulaires sont peu rapportées dans la littérature compte tenu de leur gravité moindre. De plus, ils sont souvent de bas grade selon la classification CTCAE. Ils représentent 2 à 12% des irAEs [2]. Bien qu'il n'existe pas d'altération du pronostic vital, ces manifestations articulaires peuvent altérer la qualité de vie des patients, pouvant parfois faire discuter l'arrêt de l'immunothérapie. Dans une revue de la littérature récente, les principales manifestations ostéo-articulaires décrites étaient des arthralgies et des myalgies. D'autres manifestations plus sévères comme des vascularites ou des myosites ont également été rapportées [7].

Toutefois, les données dont nous disposons restent limitées. En effet, il n'existe pas de définition clinique précise des atteintes articulaires dans les études testant les immunothérapies, ces manifestations étant rapportées sous des termes génériques « musculoskeletal disorder », « back pain », « arthralgia »... Par ailleurs, la prévalence élevée des atteintes articulaires dans la population générale ainsi que leur survenue avec de nombreux autres traitement du cancer incitent peu l'oncologue à s'y intéresser.

La plupart des données rapportées dans la littérature sont rétrospectives. En outre, le pourcentage d'interruption de l'immunothérapie en raison des manifestations articulaires reste inconnu. Il n'existe qu'une seule étude de caractérisation prospective monocentrique publiée sur les atteintes articulaires dans la littérature [8]. La prise en charge de ces manifestations articulaires sous ICI n'est pas non plus standardisée et nécessite une coopération entre les oncologues et les rhumatologues afin de ne pas entraver le pronostic oncologique pour des effets secondaires rarement sévères.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en « vraie vie » la sémiologie clinique des manifestations articulaires sous immunothérapie.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier :

- les données paracliniques,
- l'influence de la prise en charge thérapeutique spécifique des manifestations articulaires sous immunothérapie,
- l'influence des manifestations articulaires sur l'évolution de la maladie tumorale chez les patientes recevant une immunothérapie.
- d'analyser le retentissement fonctionnel des manifestations articulaires par la classification CTCAE-4
- d'étudier l'influence du type d'immunothérapie sur la survenue d'irAEs rhumatologiques
- d'évaluer la fréquence des irAEs articulaires au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU)

## **MATERIELS ET METHODES**

### **VI. Type d'étude et population**

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique (CHU de Lille), observationnelle, de catégorie 3, portant sur des données de santé. La période de recrutement pour cette étude s'étendait de Décembre 2016 à Novembre 2018.

#### **A. Critères d'inclusion**

Les patients majeurs (âgés de plus de 18 ans), présentant un cancer et recevant une immunothérapie, avec un performance status (PS) (Annexe 2) entre 0 et 2 et une durée de vie attendue supérieure à 1 mois étaient éligibles. Les patients inclus avaient donné leur autorisation à l'utilisation de leurs données.

#### **B. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patient mineur
- Décès avant inclusion
- Pathologie néoplasique rapidement évolutive
- Troubles cognitifs majeurs

- Impossibilité de se soumettre au suivi médical pour des raisons sociales, psychiques ou géographiques

- Patient sous tutelle ou curatelle

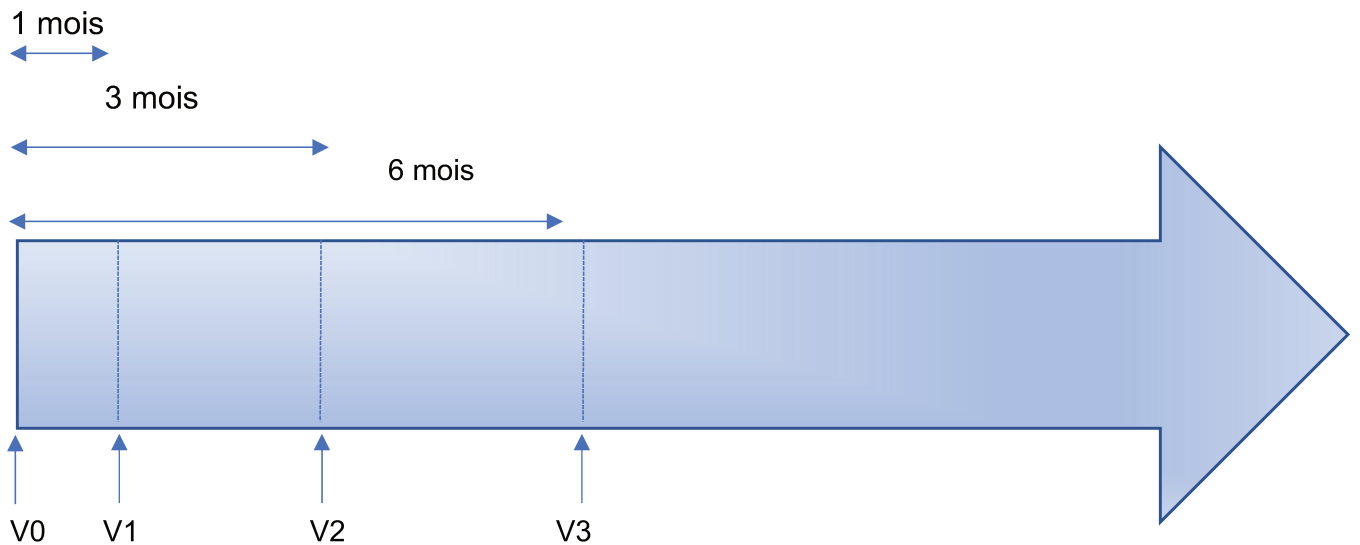
## **VII. Données recueillies**

Les patients ont été suivis au CHU de Lille. Ils bénéficiaient d'une immunothérapie dans le cadre d'un cancer. Seuls les patients ayant émis le souhait d'une consultation spécialisée de rhumatologie pour leurs manifestations articulaires ont été inclus. La prise en charge rhumatologique s'effectuait en consultation de Rhumatologie de l'hôpital Roger Salengro au CHU de Lille, en pratique de soin courant. Au décours de la consultation, nous nous sommes assurés de la non opposition des patients à l'utilisation non nominatives de leurs données.

## **VIII. Évaluation des patients**

Les patients étaient évalués lors de la consultation initiale dénommée « V0 », puis à 1 mois « V1 », 3 mois « V2 » et 6 mois après la visite initiale « V3 » (Figure 2).

**Figure 2. Schéma de l'étude**



### **C. Consultation V0**

Au cours de la consultation initiale « V0 », les données démographiques étaient recueillies (âge, sexe, antécédents personnels, antécédents familiaux de rhumatisme inflammatoire chronique), ainsi que les caractéristiques de la néoplasie (type de cancer, stade de la néoplasie, date du diagnostic, les différentes lignes thérapeutiques : chimiothérapie, radiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie, corticothérapie...). Nous évaluons également le nombre de cures d'immunothérapie entre l'introduction de l'immunothérapie et l'apparition des manifestations articulaires.

L'évaluation clinique était réalisée de façon standardisée via un questionnaire hétéro-administré intitulé QIMM17\_V0 (Annexe 3). Cette évaluation permettait de recueillir le nombre d'articulations atteintes ainsi que leur localisation, de caractériser le rythme des douleurs, l'intensité et le retentissement fonctionnel.

Les patients étaient également interrogés quant aux répercussions de la douleur sur

les activités instrumentales de la vie (*utiliser le téléphone, faire les courses, préparer les aliments pour les repas, entretien de la maison, entretien du linge, utiliser les moyens de transport publics ou conduire sa propre voiture, prendre des médicaments de façon autonome*) ainsi que sur les répercussions sur les activités élémentaires de la vie au quotidien (*Hygiène corporelle : autonomie pour se laver, s'habiller, aller aux toilettes, se déplacer, s'alimenter...*). étaient gradées selon la classification CTCAE-4.

Les patients bénéficiaient au décours de la consultation d'un bilan biologique réalisé selon les procédures de soin courant (numération formule sanguine (NFS), c-réactive protéine (CRP), bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques, anticorps anti-nucléaire (ANA), facteur rhumatoïde (FR), anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anticorps anti-CCP), anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA)). Aucun échantillon n'était conservé. En cas de prélèvement génétique, un consentement écrit était recueilli auprès des patients.

Enfin, des radiographies standard des mains, poignets, pieds à titre systématique. Des radiographies des autres articulations douloureuses ainsi qu'une échographie articulaire pouvaient être réalisés selon l'orientation diagnostique.

#### **D. Consultations V1, V2 et V3**

Les consultations V1, V2 et V3 avaient pour objectif de réévaluer les patients sur le plan algo-fonctionnel de façon standardisée via les questionnaires QIMM17\_V1, QIMM17\_V2, QIMM17\_V3 (Annexes). En outre, ces consultations avaient également pour objectif d'évaluer la satisfaction des patients quant à l'évolution de leur douleur.

Ces consultations avaient lieu respectivement à 1 mois, 3 mois et 6 mois après la consultation V0.

## **IX. Cadre réglementaire**

Cette étude a été déclarée et acceptée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), sous la référence TMP205.

## **X. Analyses statistiques**

Les variables quantitatives ont été exprimées par la moyenne et l'écart type dans le cas de la distribution gaussienne et par la médiane et l'intervalle interquartile (les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> centiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro Wilk. Les variables catégorielles ont été exprimées par les effectifs et les pourcentages.

Les fréquences ont été comparées par les tests du Chi-deux ou du Fisher exact sur les paramètres qualitatifs.

L'évolution des paramètres entre les différents temps a été analysée par le test de Mc Nemar sur les paramètres qualitatifs et par le test du Student apparié ou du test du Wilcoxon apparié sur les paramètres numériques.



*MOUAMNIA Amine*

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis) et tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 0.05.

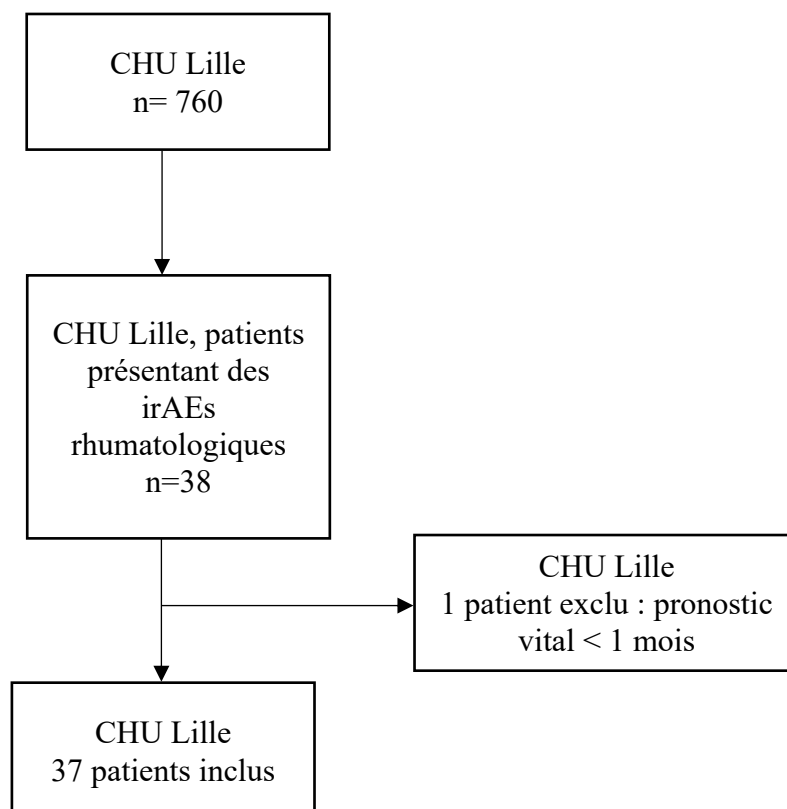
## RESULTATS

### I. Analyse descriptive

#### A. Caractéristiques de la population

Au total, 760 patients ont bénéficié d'un ICI de Décembre 2016 à Novembre 2018 selon les données de la pharmacie du CHU de Lille. 38 patients du CHU de Lille ont été adressés en consultation de Rhumatologie par leur oncologue sur cette période. 37 patients ont été inclus, 1 patiente a été exclue eu égard à son pronostic vital, soit un recrutement évalué à 5% des patients traités par ICI (Figure 3).

Figure 3. Flow chart.



Les caractéristiques démographiques sont résumées dans le tableau 1. L'étude comportait 13 femmes et 24 hommes, soit un sex-ratio de 0,542/1. L'âge moyen était de 64,75 ans ( $\pm$  13,77).

13 patients (35,14%) avaient déjà présenté une symptomatologie rhumatologique avant l'initiation de leur immunothérapie.

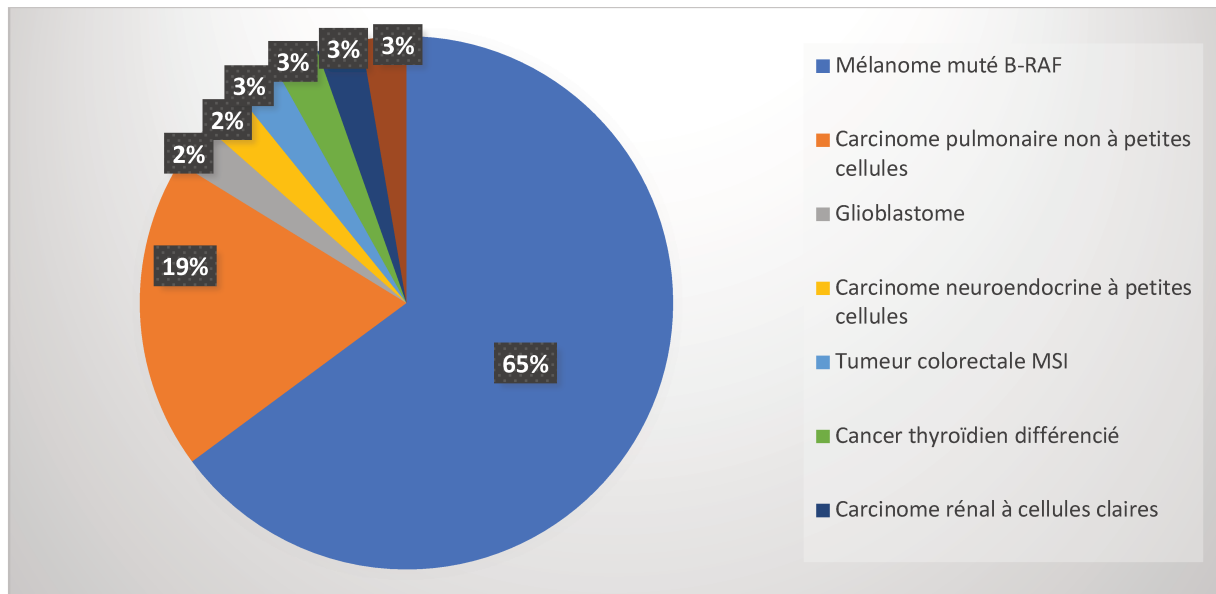
Les patients présentaient dans la majorité des cas un mélanome avec mutation B-RAF (24/37 ; 64,86%). Par ailleurs, 7 patients présentaient un carcinome pulmonaire non à petites cellules (18,92%), 1 patient présentait un glioblastome (2,70%), 1 patient présentait un carcinome neuroendocrine à petites cellules (2,70%), 1 patient présentait une tumeur colorectale associée à un phénotype microsatellite instable (MSI) (2,70%), 1 patient présentait un cancer différencié thyroïdien (2,70%), 1 patient présentait un carcinome rénal à cellules claires (2,70%) et 1 patient présentait un adénocarcinome œsophagien (2,70%) (Figure 4).

3 patients (8,10%) bénéficiaient d'une immunothérapie dans le cadre d'un protocole. 34 patients (91,89%) bénéficiaient d'une immunothérapie selon l'AMM des différents traitements.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients**

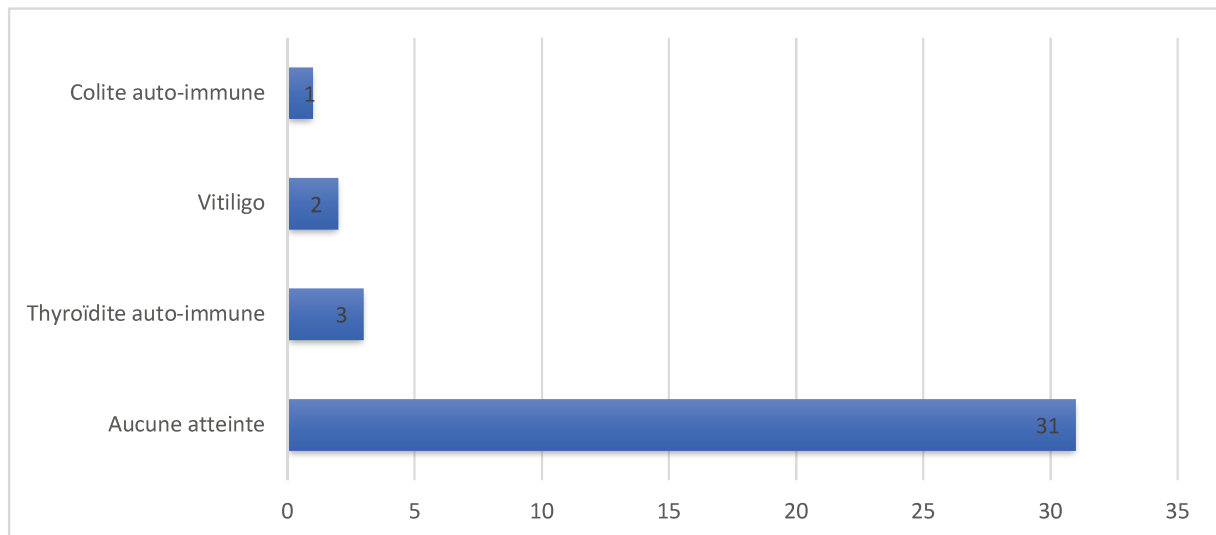
<b>Variable</b>	<b>Unité</b>	<b>Modalités</b>	<b>Descriptif</b> n=37 (100%)
Sexe	N (%)	Homme	24 (64,86)
		Femme	13 (35,14)
Age au moment des manifestations articulaires		Moyenne ± Ecart-type	64,75 ± 13,77
		Médiane (Q1 ; Q3)	63,90
		Minimum   Maximum	(54,20 ; 77,42)
			38,0   93,71
Antécédent articulaire	N (%)	Aucun	24 (64,86)
		Mécanique	6 (16,22)
		Inflammatoire	7 (18,92)
Lésion tumorale primitive	N (%)	Mélanome muté B-RAF	24 (64,86)
		Carcinome pulmonaire non à petites cellules	7 (18,92)
			1 (2,70)
		Carcinome rénal à cellules claires	1 (2,70)
			1 (2,70)
		Glioblastome	1 (2,70)
			1 (2,70)
		Carcinome neuroendocrine à petites cellules	1 (2,70)
			1 (2,70)
Tumeur colorectale MSI	1 (2,70)		
	1 (2,70)		
Cancer différencié thyroïdien	1 (2,70)		
	1 (2,70)		
Adénocarcinome œsophagien	1 (2,70)		
irAE extra-rhumatologique à l'inclusion	N (%)	Aucun	31 (83,78)
		Thyroïdite auto-immune	3 (8,11)
		Vitiligo	2 (5,41)
		Colite auto-immune	1 (2,70)

**Figure 4 : Répartition des lésions tumorales primitives**



6 patients (16,22%) avaient déjà présenté un irAE extra-rhumatologique au moment de l'inclusion (Figure 5).

**Figure 5 : irAEs extra-rhumatologique**



Dans 31 cas (83,78%), les patients avaient bénéficié d'une seule molécule d'immunothérapie. 3 patients avaient quant à eux bénéficié de 2 immunothérapies conjointes et 3 patients avaient bénéficié de 3 immunothérapies successives

(respectivement 8,11% dans chacun des cas). 19 patients (51,35%) avaient bénéficié d'un traitement par NIVOLUMAB, 11 patients (29,73%) avaient bénéficié d'un traitement par PEMBROLIZUMAB, 1 patient (2,70%) avait bénéficié d'un traitement par ATEZOLIZUMAB, 2 patients (5,41%) avaient bénéficié d'un traitement par AVELUMAB, 2 patients (5,41%) avaient bénéficié d'une trithérapie par NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB et IPILIMUMAB, et 2 patients (5,41%) avaient bénéficié d'une bithérapie par NIVOLUMAB et IPILIMUMAB.

34 patients (91,89%) étaient présents à la consultation V1, 25 patients (67,57%) étaient présents à la consultation V2. Enfin, 25 patients (67,57%) se sont rendus à l'ensemble des visites.

## **B. Traitement avant l'initiation de l'immunothérapie**

- 10 patients avaient bénéficié de séances de radiothérapie sur des localisations secondaires avant l'initiation de l'immunothérapie (27,03%).
- 4 patients avaient bénéficié d'une corticothérapie avant l'initiation de l'immunothérapie (10,81%).

## **C. Prise en charge en consultation**

### **a. Douleur**

Lors de la consultation V0, 3 patients (8,11%) présentaient des arthralgies antérieures à l'immunothérapie.

5 patients (13,51%) avaient bénéficié d'une prise en charge auprès d'un rhumatologue de ville ou d'un algologue avant la consultation V0.

22 patients (61,11%) avaient bénéficié d'une prise en charge antalgique médicamenteuses avant la consultation initiale et 2 patients (5,40%) avaient bénéficié d'une prise en charge rééducative auprès d'un kinésithérapeute avant la consultation V0. Par ailleurs, 1 patient (2,70%) bénéficiait d'un traitement par homéopathie à visée antalgique avant la consultation V0.

Les caractéristiques de la douleur au cours des différentes consultations sont reportées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Intensité de la douleur aux 4 consultations**

Variable	Unité	Modalité	Descriptif	Descriptif	Descriptif	Descriptif
			V0	V1	V2	V3
Intensité de la douleur	EVA	Moyen ± Ecart- type	4,91 (± 1,96)	1,69 (± 1,97)	1,00 (± 1,88)	1,63 (± 2,26)

En outre, la localisation des douleurs a été relevée pour chaque patient à la consultation V0, afin de définir la distribution articulaire. Ainsi, il existait une prédominance des atteintes périphériques (35/37 ; 94,59%), touchant principalement les grosses articulations (20/35 ; 57,14%).

Enfin 29 patients (78,37%) estimaient que leur douleur représentait au moment de leur consultation leur problème de santé principal.

#### **b. Qualité de vie selon la classification CTCAE-4**

35 patients (94,59%) étaient en mesure d'évaluer l'impact des douleurs sur leur qualité de vie (à partir du QIMM\_17 et CTCAE-4) à la consultation V0. 26 patients (74,29%) présentaient une altération de leur capacité à effectuer des activités instrumentales de la vie quotidienne compte tenu de la douleur.

Sur les 37 patients initiaux, 36 patients étaient en mesure d'évaluer l'impact des douleurs sur leur capacité à effectuer des activités élémentaires de la vie au quotidien à la consultation V0. 4 patients (11,11%) présentaient une altération de ce critère.

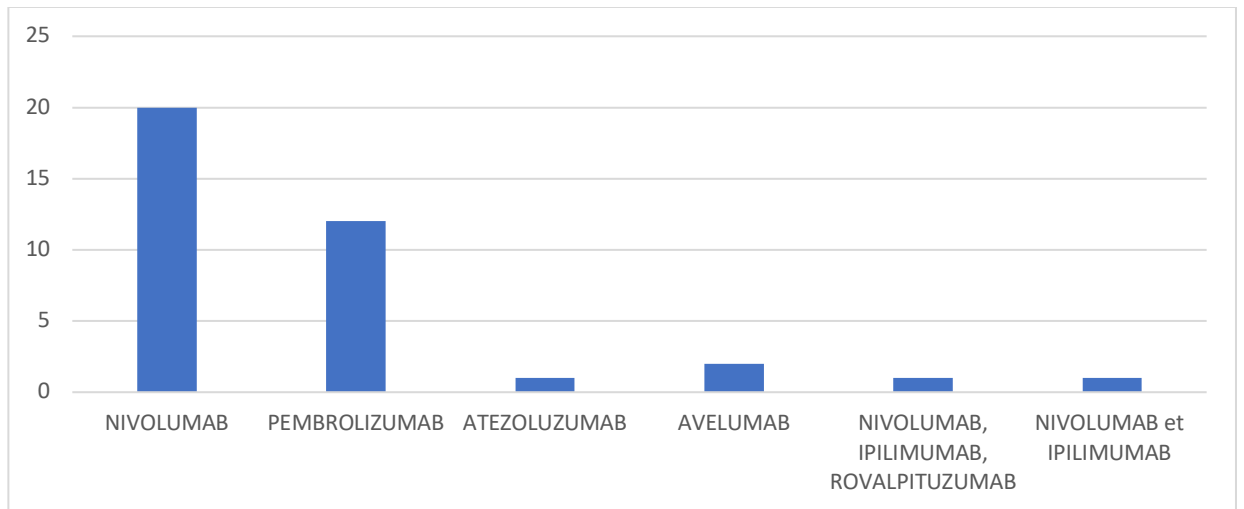
#### **c. Traitements**

Lors de la prise en charge initiale, aucun patient n'avait arrêté l'immunothérapie.

Au moment de la consultation V0, 20 patients (54,05%) bénéficiaient d'un traitement par NIVOLUMAB, 12 patients (32,43%) bénéficiaient d'un traitement par PEMBROLIZUMAB, 1 patient (2,70%) bénéficiait d'un traitement par ATEZOLIZUMAB, 2 patients (5,41%) bénéficiaient d'un traitement par AVELUMAB, 1 patient (2,70%) bénéficiait d'un traitement par NIVOLUMAB, IPILIMUMAB et ROVALPITUZUMAB et 1 patient (2,70%) bénéficiait d'un traitement par NIVOLUMAB et IPILIMUMAB (Figure 5).



**Figure 5. Répartition des immunothérapies à V0**



Les différentes immunothérapies reçues par les patients ainsi que celle en cours à la visite initiale V0 sont résumées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Immunothérapie initiale et immunothérapie à V0**

	Immunothérapie initiale Descriptif n=37	Immunothérapie V0 Descriptif n=37
<b>NIVOLUMAB</b>	<b>19 (51,35)</b>	<b>20 (54,05)</b>
<b>IPILIMUMAB</b>		<b>0 (0,0)</b>
<b>PEMBROLIZUMAB</b>	<b>11 (29,73)</b>	<b>12 (32,43)</b>
<b>ATEZOLIZUMAB</b>	<b>1 (2,70)</b>	<b>1 (2,70)</b>
<b>AVELUMAB</b>	<b>2 (5,41)</b>	<b>2 (5,41)</b>
<b>Bithérapie</b>	<b>2 (5,41)</b>	<b>1 (2,70)</b>
<b>Trithérapie</b>	<b>2 (5,41)</b>	<b>1 (2,70)</b>

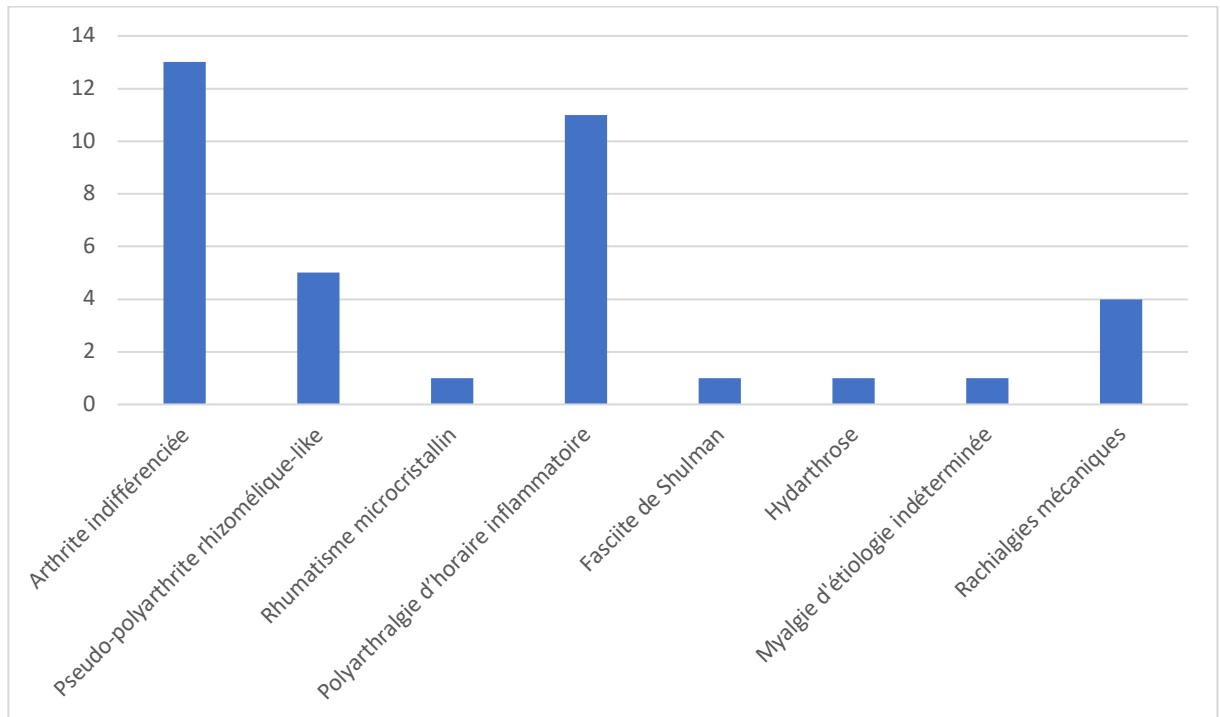
## **D. Caractéristiques cliniques des manifestations articulaires**

En moyenne, les manifestations articulaires apparaissaient après 11,83 ( $\pm$  13,77) séances d'immunothérapie, avec une minimale à 1,00 et une maximale à 39,00 séances d'immunothérapie.

Les douleurs étaient majoritairement d'horaire inflammatoire (94,59%), et 17 patients (45,95%) présentaient au moins une articulation fluxionnaire.

Sur le plan diagnostique, 13 patients (35,14%) présentaient une arthrite indifférenciée, 5 patients (13,51%) présentaient un tableau de pseudo-polyarthrite rhizomélique-like, 1 patient (2,70%) présentait un rhumatisme microcristallin, 11 patients (29,73%) présentaient un tableau de polyarthralgies d'horaire inflammatoire, 1 patient (2,70%) présentait une fasciite de Shulman, 1 patient (2,70%) présentait une hydarthrose, 1 patient (2,70%) présentait un tableau de myalgie fonctionnelle, et 4 patients (10,81%) présentaient des rachialgies d'horaire mécanique (Figure 6).

**Figure 6. Caractéristiques cliniques des manifestations articulaires sous immunothérapie**



## **E. Caractéristiques paracliniques**

Les caractéristiques paracliniques sont résumées dans le tableau 4.

### **a. Syndrome inflammatoire biologique**

A V0, un syndrome inflammatoire biologique (élévation de la CRP > 5mg/l) était observé chez 23 patients (62,16%). La CRP moyenne était de 36,96mg/l ( $\pm$  62,43), avec un minimum à 3mg/l et un maximum à 350mg/l.

**b. Bilan auto-immun**

Sur le plan immunologique, 5 patients (14,29%) présentaient un bilan auto-immun positif (*positivité d'au moins un anticorps*). 1 patient (2,70%) présentait des ANA positifs, 1 patient (2,70%) présentait des anticorps anti-CCP et un FR positifs, 3 patients (8,10%) présentaient un FR positif de façon isolée.

**c. Bilan iconographique**

Sur le plan iconographique, 1 patient (2,70%) présentait des érosions radiographiques. 8 patients (29,63%) présentaient des synovites échographiques.

En outre, 1 patiente (2,70%) avait bénéficié d'une IRM des membres qui mettait en évidence une infiltration des fascias (Figure 7).

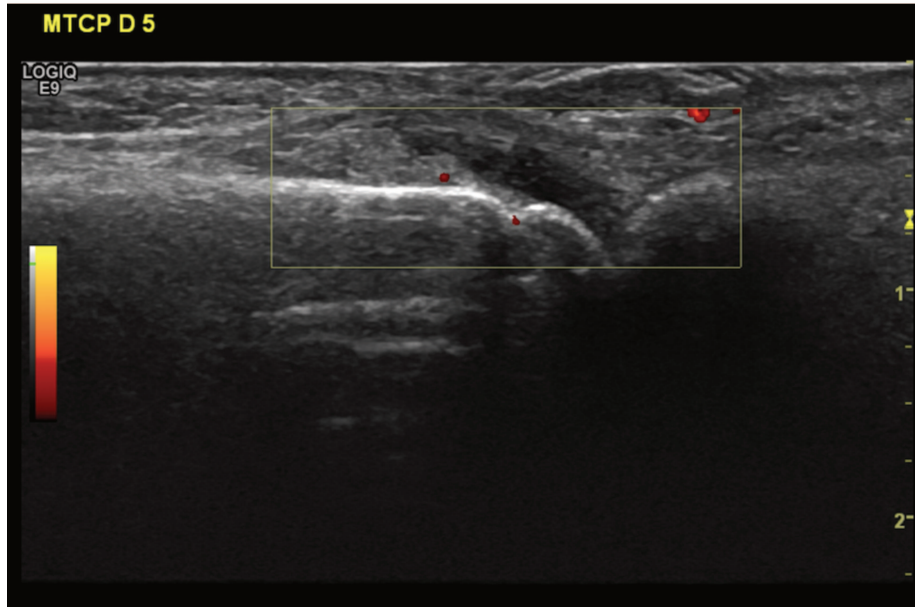
**Tableau 4 : Caractéristiques paracliniques des manifestations articulaires**

Variable	Unités	Modalités	Descriptif
Syndrome inflammatoire biologique	N (%)	Présent	23 (62,16)
		Absent	14 (37,84)
Bilan auto-immun	N (%)	Positif	5 (14,29)
		Négatif	32 (85,71)
Érosions radiographiques	N (%)	Présentes	1 (2,70)
		Absentes	36 (97,30)
Synovites échographiques	N (%)	Présentes	8 (29,63)
		Absentes	29 (70,37)

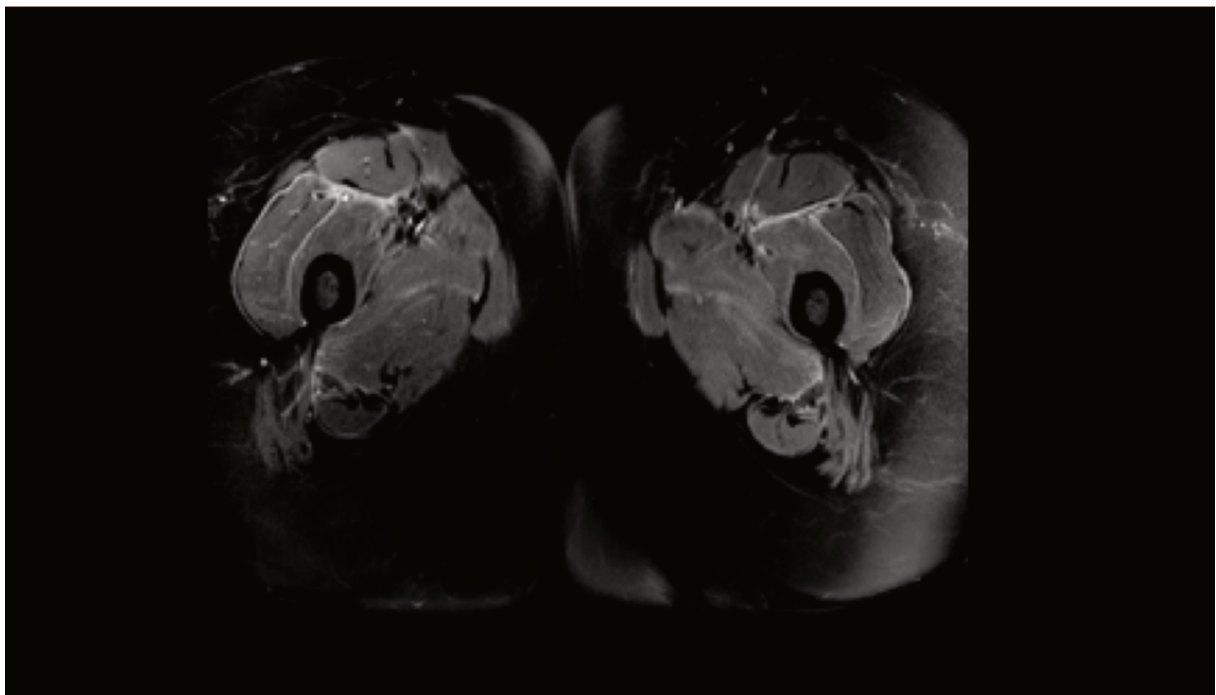
**Figure 7A : Radiographie de main gauche : présence d'une érosion de la 3<sup>e</sup> articulation métacarpophalangienne chez un patient sous NIVOLUMAB dans le cadre d'un mélanome**



**Figure 7B : échographie d'une articulation métacarpophalangienne, retrouvant une synovite de grade 2 chez patiente sous Nivolumab dans le cadre d'un mélanome**



**Figure 7C : IRM des cuisses retrouvant un infiltrat des fascias chez une patiente sous PEMBROLIZUMAB dans le cadre d'un mélanome**



## **F. Association des tableaux cliniques et paracliniques**

Sur le plan clinique, 1 patient (20%) présentant un tableau de pseudo-polyarthrite rhizomélique like ne présentait pas de syndrome inflammatoire biologique. L'ensemble des patients présentant un moins une articulation fluxionnaire présentait un syndrome inflammatoire biologique.

Parmi les patients présentant un tableau mécanique, 1 seul (16,66%) présentait un syndrome inflammatoire.

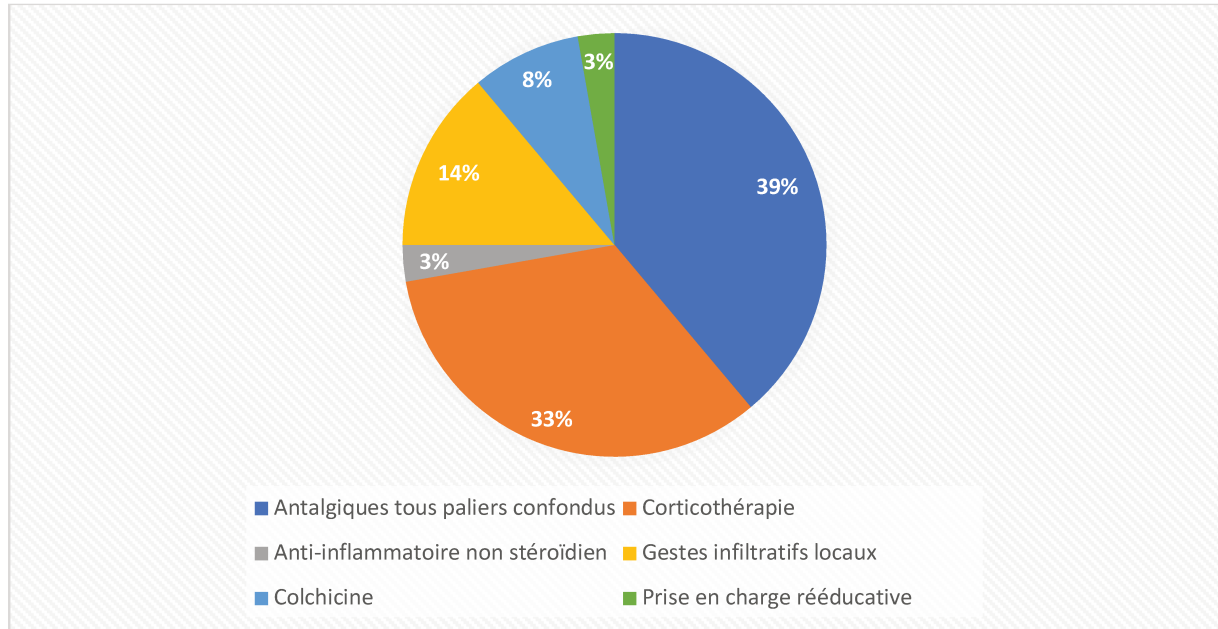
Enfin, l'ensemble des patients présentant une bilan auto-immun positif présentaient sur une atteinte périphérique et un syndrome inflammatoire biologique associé.

## **G. Prise en charge thérapeutique des manifestations articulaires**

Des modifications thérapeutiques étaient réalisées pour l'ensemble des patients (Figure 8). Ainsi, à la sortie de la consultation V0 :

- 14 patients (38,89%) avaient bénéficié de l'introduction d'antalgiques tous paliers confondus
- 12 patients (33,33%) avaient bénéficié d'une corticothérapie
- 1 patient (2,70%) avait bénéficié d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien
- 5 patients (13,89%) avaient bénéficié de gestes infiltratifs locaux
- 3 patients (8,33%) avaient bénéficié d'un traitement par COLCHICINE
- 1 patient (2,70%) avait bénéficié d'une prise en charge rééducative auprès d'un kinésithérapeute.

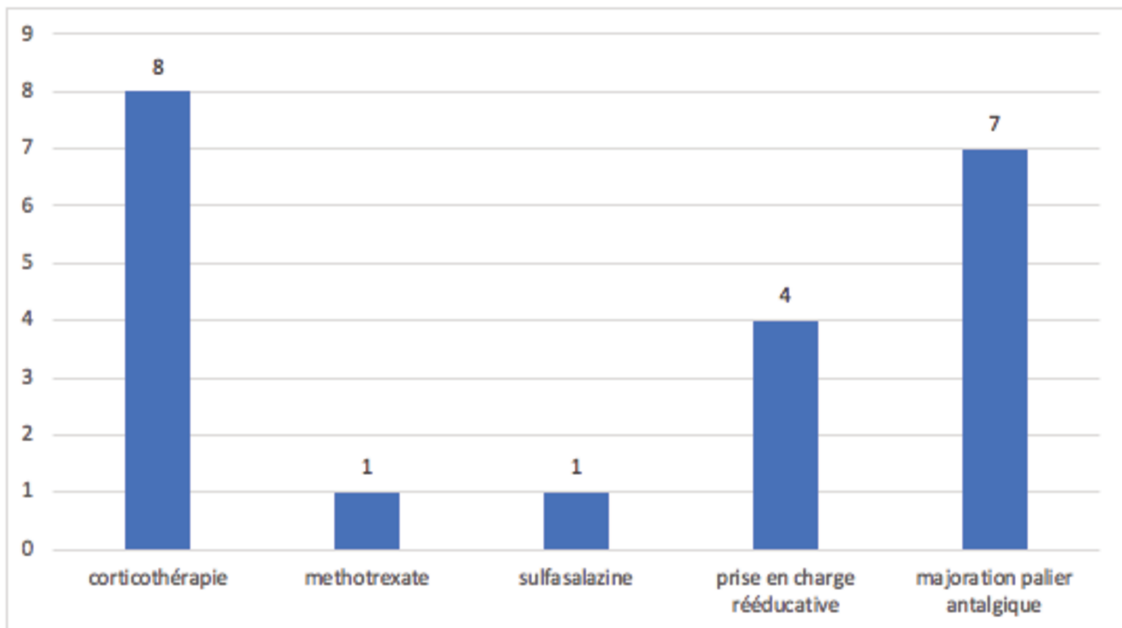
**Figure 8. Modifications thérapeutiques des patients sous immunothérapie à la sortie de la visite V0**



Devant la présence d'épisodes fluxionnaires au cours du suivi, 8 patients (21,62%) avaient bénéficié de l'instauration ou de la réintroduction d'une corticothérapie au cours des consultations ultérieures. De plus, 1 patients (2,70%) avaient bénéficié de l'instauration d'un cs DMARD (conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) de type METHOTREXATE et 1 patient (2,70%) avaient bénéficié de l'instauration d'un CS DMARD de type SULFASALAZINE. Ces 2 patients avaient bénéficié d'un tel traitement en raison d'une cortico-résistance. Par ailleurs, 4 patients (10,80%) avaient bénéficié d'une prise en charge rééducative devant la persistance des douleurs. Enfin, 7 patients (18,92%) avaient quant à eux bénéficié d'une majoration de palier antalgique devant la persistance des douleurs au cours du suivi (figure 9).



**Figure 9 : Modifications thérapeutiques au cours de l'ensemble des consultations de suivi V1, V2, V3**



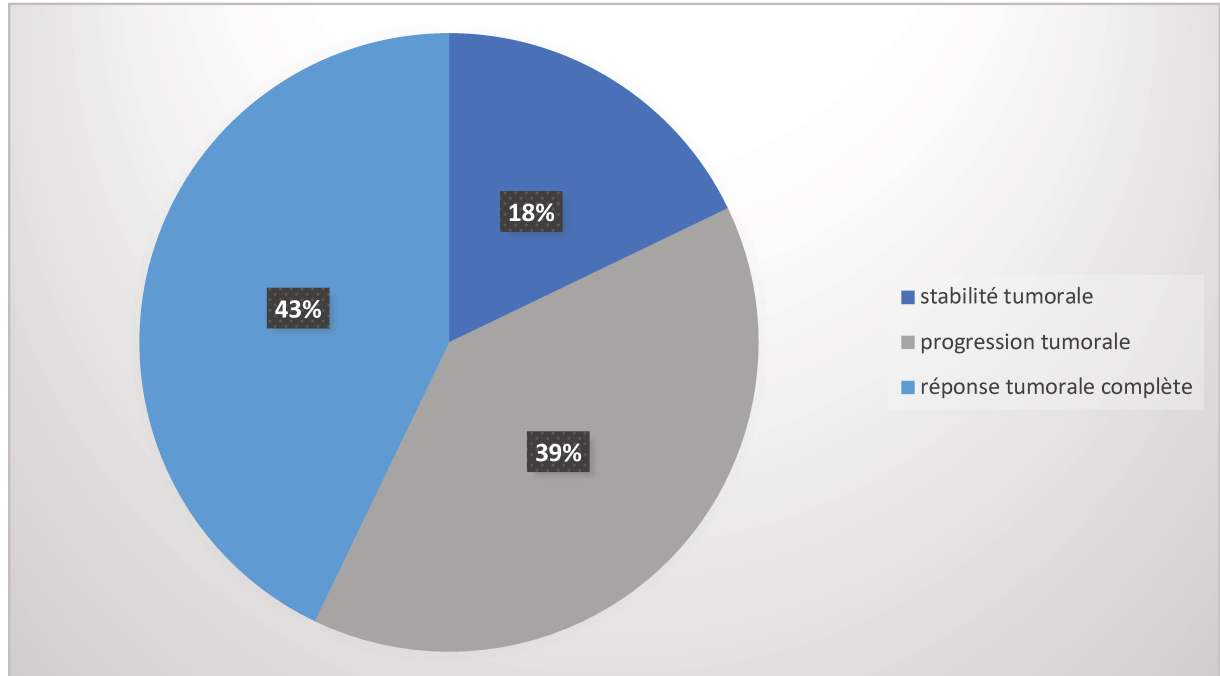
## **H. Évolution de la réponse tumorale chez les patients présentant des manifestations articulaires**

A 6 mois de suivi, 28 patients (75,68%) avaient bénéficié d'au moins une réévaluation oncologique via un TEP-scanner ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Le patient suivi dans le cadre d'un glioblastome, avait quant à lui bénéficié d'une IRM cérébrale afin de réévaluer sa pathologie tumorale.

11 patients (39,29%) ayant présenté une atteinte articulaire présentaient une progression oncologique. 17 patients (60,72%) présentaient une réponse satisfaisante sur le plan oncologique (12 patients (42,86%) présentaient une réponse tumorale complète, et 5 patients (17,86%) étaient stables sur le plan tumoral) (Figure 10).

On notait la survenue de 5 décès (13,51%) au cours du suivi.

**Figure 10 : Évolution de la réponse tumorale à 6 mois chez les patients ayant présenté des manifestations articulaires sous immunothérapie**



## H. Analyse comparative

Au cours des réévaluations cliniques à V1, V2, et V3 l'évolution était évaluée sur des paramètres cliniques reproductibles et objectifs, à savoir le nombre d'arthrites et de synovites mais également selon le ressenti du patient sur l'évolution de ses douleurs (satisfait ou non satisfait) et sur l'EVA (tableau 5). En outre, l'évolution de la maladie était également appréciée sur le plan paraclinique via un marqueur biologique de l'inflammation (CRP).

### A. Évolution clinique

Au cours du suivi, il existait une évolution favorable significative selon les patients ( $p=0,0339$ ) à V3 comparativement à V1 sur le critère satisfait/non satisfait.

Concernant l'EVA, il existait une différence significative au cours de la prise en charge rhumatologique ( $p<0,001$ ), entre l'EVA à V0 comparativement à l'EVA à V3.

Sur le plan clinique, il n'existait pas de différence significative du nombre de synovites et d'arthrites au cours de la prise en charge entre V0 et V3 ( $p=0,0578$ ).

**Tableau 5 : Comparaison visite V0 versus visite V3**

Variable			Effectif	Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalité		Test	p value
Satisfaction du patient	N (%)	Oui	18	McNemar	0,0339
		Non	6		
EVA	Moyenne ± Ecart-type	Différence EVA à V0 et EVA à V3	3,65 ± 3,11	Student	<0,001
Arthrites-Synovite	N (%)	V0 V3	17 (68%) 8 (32%)	McNemar	0,0578

### B. Évolution paraclinique

Au cours du suivi, il existait une amélioration significative de la CRP à V1 comparativement à V0 ( $p=0,0028$ ) et de V2 comparativement à V0 ( $p=0,0019$ ). Néanmoins, il n'existait pas de différence significative de la CRP à V3 comparativement à V0 ( $p=0,2392$ ).

### **C. Évolution oncologique**

#### **a. Selon prise en charge thérapeutique**

L'impact de la corticothérapie préalable à l'initiation de l'immunothérapie n'a pu être analysée compte tenu de la faiblesse de l'effectif initial.

Néanmoins concernant les patients ayant bénéficié d'une corticothérapie après l'initiation de l'immunothérapie, l'analyse statistique a pu être effectuée. La posologie moyenne était de 0,40mg/kg/j ( $\pm$  0,23) pour une durée moyenne de 98,90 jours ( $\pm$ 70,75).

Il n'existait pas de différence significative quant à l'évolution sur le plan oncologique précoce après la corticothérapie ( $p= 0,6645$ ).

#### **b. Selon le tableau clinique**

L'évolution oncologique selon le type d'irAE n'a pu être analysé compte tenu de la faiblesse des effectifs.

### **D. Influence de l'immunothérapie sur le tableau clinique rhumatologique**

Eu égard au faible effectif de patients recevant certaines immunothérapies, l'analyse statistique n'a pu être effectuée que pour les patients ayant bénéficié du NIVOLUMAB ou du PEMBROLIZUMAB. Ainsi, il existait une différence significative quant à la présentation clinique en fonction de l'immunothérapie reçue. Les patients sous NIVOLUMAB développaient d'avantage de tableau inflammatoire que les patients sous PEMBROLIZUMAB ( $p<0,001$ ).

### **E. Influence du sexe sur le tableau clinique**

Sur l'ensemble des manifestations inflammatoires, les femmes présentaient de façon significative d'avantage de polyarthralgies d'horaire inflammatoire que les hommes ( $p=0,0045$ ). En outre, les hommes présentaient d'avantage d'arthrites que les femmes ( $p=0,0045$ ).

## DISCUSSION

Cette étude prospective monocentrique menée auprès de 37 patients présentant des irAEs articulaires a démontré que les patients souhaitant un avis rhumatologique présentaient des manifestations articulaires majoritairement d'horaire inflammatoire (94,59%) et se présentaient préférentiellement sous la forme d'arthrites indifférenciées (35,14%), de polyarthralgies inflammatoires (29,73%) ou de pseudo-polyarthrite rhizomélique-like (13,51%).

Dans la littérature, les atteintes articulaires restent peu décrites en raison de leur bas grade selon la classification CTCAE. En outre, la plupart des données issues de la littérature s'appuie sur des données rétrospectives et exposent donc à des biais de classement [9]. Kostine et al. estimaient la prévalence de ces atteintes à 6,6%, rejoignant la fréquence avancait par Cappelli et al. dans une revue de la littérature [8-10].

Dans une revue récente de la littérature [7], la prévalence des atteintes articulaires sous immunothérapie était estimée à 10%. Dans leur approche thérapeutique des irAEs, Spain et al. estimaient la prévalence des irAEs articulaires à 2-12% [2].

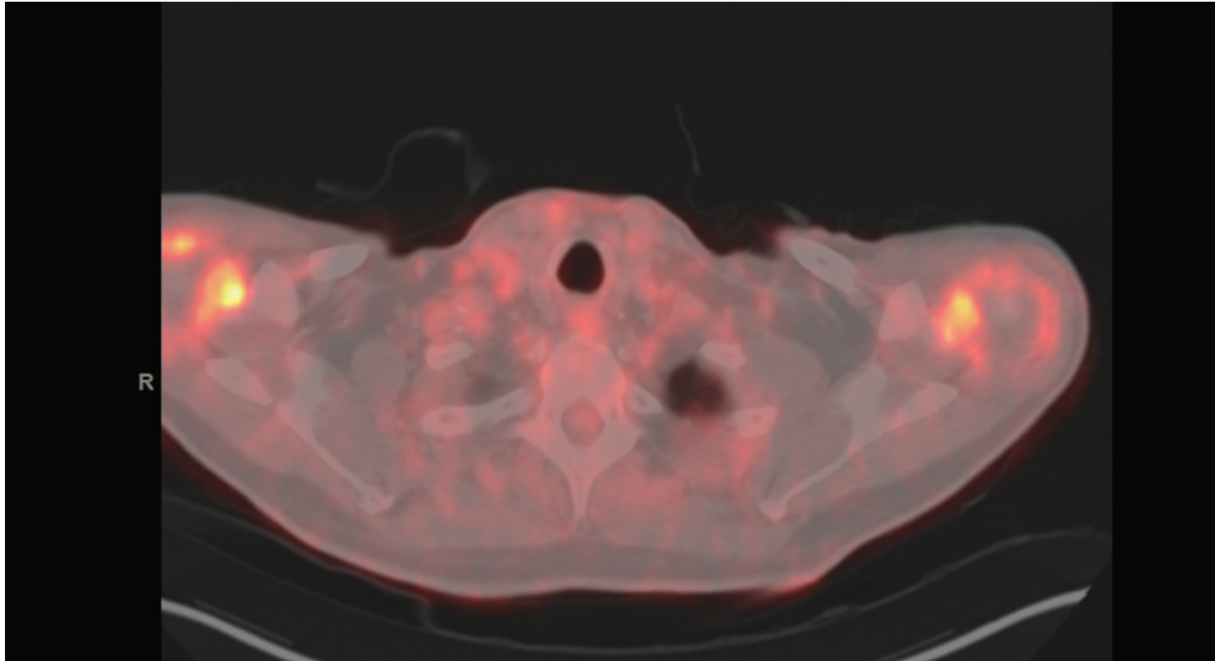
Au sein du CHU de Lille, seul 5 % des patients recevant un ICI et présentant des manifestations articulaires ont été adressés en consultation de rhumatologie. Il est donc délicat d'extrapoler une évaluation de la prévalence des manifestations articulaires au sein de notre institution puisque l'ensemble des patients présentant une atteinte articulaires induite par les ICI n'était pas adressée à titre systématique en

consultation de Rhumatologie. Et seuls les patients faisant part de leur souhait d'une prise en charge rhumatologique au CHU de Lille étaient vus en consultation. Ceci constitue une des limites majeures de notre étude.

Les irAEs rhumatologiques restent peu décrites dans la littérature [11]. Cappelli et al. ont rapporté 13 patients ayant présenté présentant une atteinte inflammatoire [12]. Dans cette étude, les auteurs décrivaient 9 cas d'arthrites incidentes au NIVOLUMAB et/ou à l'IPILIMUMAB, dont 4 présentaient des synovites échographiques. En 2017, Kostine et al. ont rapporté dans une étude prospective mono-centrique 35 cas d'irAEs rhumatologiques dont 20 cas de rhumatismes inflammatoires (57,14%). Dans cette étude, il existait 7 cas de polyarthrite rhumatoïde, 11 cas de pseudo-polyarthrite rhizomélisque et 2 cas de rhumatisme psoriasis.

De façon générale, la pseudo-polyarthrite rhizomélisque et la polyarthrite rhumatoïde sont les 2 entités les plus rapportées dans la littérature [11-13]. En outre, il est intéressant de noter que certains patients présentaient des atypies cliniques dans le cadre des pseudo-polyarthrites rhizoméliques que nous avons regroupés sous le terme de pseudo-polyarthrites rhizoméliques-like. Le diagnostic de pseudo-polyarthrite rhizomélisque était retenu pour les patients répondant aux critères de classification EULAR 2012 [14]. En cas d'atypie, le TEP-scanner permettait de confirmer ou d'infirmer le diagnostic reposant dès lors sur des fixations pathognomoniques en transposant les données connues chez les patients naïfs de toute immunothérapie, devant l'absence de données dans la littérature concernant les fixations articulaires au TEP-scanner chez les patients présentant des irAEs articulaires. A noter qu'un patient ne présentait pas de syndrome inflammatoire biologique mais une clinique et des fixations au TEP-scanner compatibles avec le diagnostic de pseudo-polyarthrite rhizomélisque (Figure 11).

**Figure 11 : TEP-scanner fixation scapulo-humérales dans le cadre d'un tableau de pseudo-polyarthrite rhizomélique-like chez un patient sous NIVOLUMAB dans le cadre d'une néoplasie pulmonaire**



Ces atypies ne sont pas rares chez les patients présentant un tel tableau survenant sous immunothérapie. Ainsi dans l'analyse récente de la littérature effectuée par Calabrese et al., 36% des cas rapportés étaient basés sur des déclarations incomplètes. Parmi l'ensemble des cas rapportés dans la littérature, seuls 80% répondaient aux critères de classification EULAR 2012. Les atypies cliniques se caractérisaient notamment par la présence d'atteintes périphériques tels que les atteintes des coudes ou encore des genoux et pourraient constituer un nouveau cadre nosologique [15].

Concernant notre patiente ayant présenté une fasciite de Shulman, il existe des similitudes avec le cas reporté par Khoja et al. [16]. En effet, il s'agit dans ces 2 cas de patientes traitées par PEMBROLIZUMAB dans le cadre d'un mélanome. Différentes hypothèses étiologiques ont été émises dans le cadre du développement de cette



maladie tel qu'un effort physique intense, ou encore un stress psychologique [17]. La particularité de notre cas réside en l'apparition de cette fasciite au décours de la radiothérapie ; l'hypothèse d'un effet abscopal de la radiothérapie a été évoqué. L'irradiation, en provoquant la libération d'antigènes tumoraux pro-inflammatoire et donc une stimulation des lymphocytes T pourrait induire des manifestations inflammatoires à distance [18].

Au sein de notre cohorte, les atteintes inflammatoires étaient nettement prédominantes (94,59%). Les données issues de la littérature retrouvent une fréquence moindre des atteintes inflammatoires [8,19,20]. Cette différence peut s'expliquer notamment par le mode de recrutement de nos patients. En effet, la consultation que nous avons créée dès Décembre 2016 était initialement peu connue de nos confrères oncologues. Par ailleurs, peu de praticiens étaient sensibilisés aux atteintes articulaires pouvant être induites par les ICI. Ainsi seuls les patients présentant un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué ou des arthrites ou encore des anomalies articulaires à l'imagerie nous étaient adressés au début de notre étude. Cela est également corroboré par le fait que l'ensemble des patients présentant des manifestations mécaniques a été reçu en consultation lors de la 2<sup>ème</sup> année de notre étude. Cela constitue donc une limite à notre étude, induisant ainsi un biais de sélection.

Dans notre étude, les symptômes survenaient en moyenne après 11,83 ( $\pm$  10,24) cures d'immunothérapie. Concernant le délai de survenu des irAEs, nous avons pris le parti de nous intéresser au nombre de cures administrées afin de rechercher un éventuel effet dose de l'immunothérapie. Malheureusement le schéma de notre étude ne nous a pas permis une telle analyse. Dans un registre Français basé sur des données de pharmacovigilance, le délai de survenu des irAEs de grade  $\geq$  2

était de 57 jours [21]. De façon globale, les différentes études issues de la littérature s'intéressant aux irAEs articulaires rapportent des données en durée et non en nombre de cures. Ainsi, Belkhir et al. rapportent une série de 10 patients qui ont développé un tableau de PPR ou de polyarthrite rhumatoïde, avec un délai médian d'1 mois [22]. Certains case-report font tout de même état du nombre de cures. Ainsi Bernier et al. rapportent le cas d'un patient traité ayant présenté un tableau de PPR au bout de 13 cures de NIVOLUMAB [23]. Kimura et al. ont quant à eux rapporté le cas d'un patient ayant présenté un tableau de polymyosite sévère après l'administration d'une seule cure de NIVOLUMAB [24]. Ce case-report allant à l'encontre de notre hypothèse concernant une éventuelle existence d'un effet-dose ne permet toutefois pas d'exclure cette hypothèse. Enfin il est important de noter que 3 patients bénéficiés d'un ICI dans le cadre d'un protocole nous empêchant par conséquent de calculer un délai de survenu des irAEs.

Sur le plan biologique, la CRP moyenne dans notre étude était de 36,96mg/l. Aucune étude ne rapporte la CRP moyenne dans la littérature. Leipe et al. rapportaient uniquement la notion d'une CRP allant de 5 à 114mg/l pour leurs patients [25]. Par ailleurs, peu d'études s'intéressent à la présence d'un syndrome inflammatoire biologique. Kostine et al. [8] ne rapportent que 4 cas de syndrome inflammatoire biologique dans leur étude. Le syndrome inflammatoire étant mis sur le compte de la néoplasie sous jacente. Dans notre étude, la majorité des syndromes inflammatoires biologiques étaient en lien avec une atteinte articulaire.

Sur le plan auto-immun, la plupart de nos patients étaient séronégatifs (32/37 ; 85,71%). Ceci concorde avec les données de la littérature [7], pouvant ainsi faire émettre l'hypothèse d'une implication unique des lymphocytes T dans la

physiopathologie du développement des irAEs rhumatologiques, à l'inverse de la polyarthrite rhumatoïde où les lymphocytes B jouent un rôle prépondérant. Leipe et al. avancent également l'hypothèse de probables anticorps impliqués dans ce type d'irAEs mais non détectables au regard des techniques actuelles [25].

Sur le plan iconographique, il n'existe pas de données dans la littérature avec une puissance suffisante pouvant servir de comparatif à notre étude. Tirumani et al. se sont intéressés au profil « d'imagerie » des irAEs chez des patients présentant un mélanome traité par IPILIMUMAB. Néanmoins, il n'existait dans leur cohorte aucun patient présentant une atteinte rhumatologique [26].

Dans le domaine de la recherche rhumatologique en France, la cohorte ESPOIR s'intéresse aux arthrites débutantes et à la polyarthrite rhumatoïde [27]. 3% des patients présentent une atteinte néoplasiques. Tous les patients sont naïfs d'ICI. Dans cette cohorte, 22% des patients présentaient des érosions des mains ou des pieds. Dans notre étude, 1 seul patient présentait de telles érosions. Cette différence peut donc laisser suggérer que le profil iconographique des patients sous immunothérapie développant des arthrites ou une polyarthrite rhumatoïde serait différent des patients naïfs de toute immunothérapie.

Concernant la prise en charge thérapeutique des patients, il n'existait pas d'impact négatif sur le plan oncologique d'un éventuel recours à une corticothérapie orale chez les patients en cours de traitement par ICI. Les données actuelles issues de la littérature suggèrent que le recours à une corticothérapie orale à la posologie de 0,3mg/kg/j n'a pas d'impact sur le pronostic oncologique [28-29]. Arbour et al. ont par ailleurs démontré qu'une corticothérapie inférieure à 10mg/j à l'initiation de l'ICI n'avait pas d'impact sur le pronostic oncologique [30].

L'impact des cs DMARDs n'a quant à lui pu être analysé compte tenu de la faiblesse des effectifs. Néanmoins, Leipe et al. ont montré qu'il n'existait pas d'effet négatif sur le plan oncologique lors du recours au METHOTREXATE en tant que traitement adjuvant à une corticothérapie orale chez des patients présentant des irAEs articulaires [25].

Concernant l'utilisation de la SULFASALAZINE, il n'existe pas de données prospectives dans la littérature. Ford et al. rapportent une série de 4 patients ayant reçus de la SULFASALAZINE [31]. Son utilisation ne semble pas être préconisée devant la présence de réaction d'hypersensibilité.

Roberts et al. se sont quant à eux intéressés à l'intérêt de l'HYDROXYCHLOROQUINE en tant que traitement de 1<sup>ère</sup> ligne dans les irAEs articulaires en association aux corticoïdes [32]. Les auteurs concluaient à une efficacité de l'HYDROXYCHLOROQUINE sur les symptômes articulaires. A noter toutefois que près de la moitié des patients avaient eu une interruption de leur immunothérapie et qu'ils avaient dû recourir au METHOTREXATE pour l'un de leur patient. L'utilisation de l'HYDROXYCHLOROQUINE n'est toutefois pas recommandée pour le moment.

La SITC (Society for Immunotherapy of Cancer) autorise l'utilisation des 3 principaux CS DMARD (METHOTREXATE, SULFASALAZINE, LEFLUNOMIDE) mais également d'un traitement biologique (anti-TNF alpha) dans le cadre des atteintes articulaires inflammatoires sous ICI [33].

Aucun patient n'a bénéficié de l'instauration d'un traitement biologique dans notre étude. Nous n'avons donc pas pu analyser d'éventuelles interactions entre un traitement biologique à visée rhumatologique et l'immunothérapie. Perez-Ruiz et al.

ont démontré sur des modèles murins que l'utilisation d'un anti-TNF alpha permettait d'avoir une meilleure réponse tumorale chez les souris traités par NIVOLUMAB et IPILIMUMAB [34]. Mahmoud et al. rapportent le cas d'un patient présentant un tableau d'arthrite de genou pour lequel ils ont eu recours à de l'INFLIXIMAB (anti-TNF alpha) associé à une corticothérapie [35]. Malheureusement les auteurs ne rapportent pas l'évolution sur le plan oncologique du patient. De plus, Kim et al. ont rapporté 3 cas de polyarthrites survenues sous immunothérapie et traités par TOCILIZUMAB (anti-interleukine 6), permettant une amélioration clinique significative chez ces 3 patients, ainsi qu'une réponse tumorale prolongée pour l'un des patients [36].

En 2012, Dulos et al. se sont intéressés à la réponse cellulaire induite par l'utilisation d'anti-PD-1 chez des patients porteurs de mélanomes et de cancers de la prostate [37]. Leur étude a permis de mettre en évidence une augmentation de la production d'IL-6 et d'IL-17 via l'augmentation notamment de la réponse lymphocytaire Th17. De plus, l'IL-17 est connue comme étant une cytokine pro-inflammatoire à l'origine de la production et de l'expression d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-alpha ou encore l'IL-1 qui jouent un rôle prépondérant dans certains rhumatismes inflammatoires [38]. Bien qu'il ait été mis en évidence une action pro-tumorale de l'IL-17 sur des modèles murins [39], les données sur l'Homme plaident davantage en faveur d'une action anti-tumoral [40]. Esfahani et al. rapportent le cas d'un patient sous PEMBROLIZUMAB ayant présenté un psoriasis cutané sans atteinte articulaire pour lequel ils ont recouru au SECUKINUMAB (anti-IL-17). L'utilisation de ce traitement permettait une amélioration de l'atteinte cutanée au détriment d'une progression tumorale [41].

Concernant l'évolution au cours des 6 mois de suivi, on notait une amélioration significative de l'EVA et du ressenti du patient. Néanmoins, il n'existait pas de différence significative concernant le nombre d'articulations gonflées. Ceci pouvant s'expliquer notamment par le faible recours aux AINS eu égard aux comorbidités des patients ; mais également aux faibles durées des corticothérapies introduites chez les 1<sup>ers</sup> patients par manque de données sur un éventuel impact sur le plan oncologique. Présentement, ce principe de précaution concernant la corticothérapie n'a plus lieu d'être. Au-delà des différentes données publiées dans la littérature [28-29], deux sociétés savantes d'Oncologie (l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'European Society for Medical Oncology (ESMO)) recommandent l'utilisation des corticoïdes en cas de persistance de la symptomatologie pour les irAEs de grade 2 IA après utilisation d'antalgiques et dans le cadre des irAEs de grade 3 ou 4 IA après avis auprès d'un rhumatologue [29,42].

Néanmoins bien que certaines sociétés commencent à se prononcer sur la prise en charge des irAEs rhumatologiques ; un grand nombre de rhumatologues se sentent encore démunis dans l'approche et dans la prise en charge de ces irAES. Ainsi lors d'un sondage informatique auprès de rhumatologues, Araújo et al. avançaient que 64% des rhumatologues ne se sentaient pas familiers avec de telles atteintes [42].

Concernant les facteurs de mauvais pronostics, nous avons mis en avant que le sexe féminin était plus souvent associé à l'apparition des irAEs articulaires. Ceci a également mis en avant par Duma et al [44]. Ceci pouvant faire évoquer l'hypothèse d'un rôle hormonal et notamment de l'axe gonadotrope, devant des manifestations apparaissant davantage en période de péri-ménopause chez les femmes.

Notre étude s'est principalement intéressée aux atteintes articulaires. Il existe toutefois des atteintes osseuses. Moseley et al. ont ainsi rapporté une série comportant 6 patients ayant présenté des atteintes osseuses sous ICI [45]. Les 2 principales atteintes étaient la présence de fracture ainsi que la présence d'une résorption osseuse majorée, pouvant faire évoquer un impact des ICI sur le métabolisme osseux. Par ailleurs, l'impact de la corticothérapie sur le métabolisme osseux devra être considérée comme un effet indirect de l'ICI.

Fort de notre expérience au cours de ces 2 années, nous avons proposé une prise en charge standardisée au sein du CHU de Lille et grâce à la mise en place du référentiel IMMUNOTOX créée sous l'impulsion des Professeurs Mortier et Scherpereel (Annexe 4). La prise en charge des patients doit avant tout être fonction du type d'atteinte (mécanique ou inflammatoire) et de la sévérité de l'atteinte. Ainsi un patient présentant une atteinte articulaire sévère (grade 3 ou 4 selon la classification CTCAE-4) devra être adressé d'emblée à un rhumatologue. Un patient avec atteinte légère à modérée pourra quant à lui être géré dans un 1<sup>er</sup> temps par traitement antalgique usuel ; et pourra en cas de persistance de la symptomatologie douloureuse être adressé au spécialiste. La corticothérapie devra quant à elle débuter après réalisation du bilan rhumatologique complet afin de ne pas masquer d'éventuels signes cliniques pouvant orienter le diagnostic.

## CONCLUSION

Notre étude aura démontré que les atteintes rhumatologiques induites par les ICI revêtent plutôt un caractère périphérique ; bien que des atteintes axiales pures peuvent également être présentes. Les irAEs articulaires adressés au rhumatologue sont principalement inflammatoires. Toutefois comme nous l'avons démontré, des atteintes mécaniques peuvent également exister. Le recours de plus en plus important à l'immunothérapie impose de s'intéresser à ces manifestations à la fois pour le rhumatologue mais également pour l'oncologue.

Si des recommandations Européennes et Françaises sont en cours d'élaboration (EULAR, CRI) sur la prise en charge des irAEs articulaires, il est surtout important de créer localement un réseau de spécialistes capable de prendre en charge rapidement et de façon spécifique les différents irAEs dont les manifestations rhumatologiques à l'image du référentiel IMMUNOTOX. Les données issues de notre étude ne montrent pas d'impact des traitements que l'on pourrait qualifier de « fondamentaux » en Rhumatologie et notamment de la corticothérapie. Il n'apparaît pas nécessaire d'interrompre l'immunothérapie devant des irAEs articulaires. Néanmoins dans le contexte de néoplasie évolutive, il paraît essentiel que les décisions soient prises de façon pluridisciplinaire afin de préserver au mieux la qualité de vie du patient sans en altérer le pronostic vital.

Les données de cette étude préliminaire permettent d'affiner les critères d'évaluation de l'étude prospective IMMARTHRLAGIA et permettra la création d'un



*MOUAMNIA Amine*

réseau en collaboration entre le CHU de Lille et le Centre Hospitalier de Valenciennes afin de poursuivre de façon optimale et collégiale la prise en charge de ces manifestations.

# ANNEXES

## Annexe 1 : CTCAE-4

### Affections musculosquelettiques et systémiques

MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
10003239	Arthralgie	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée dans une articulation.
10003248	Arthrite	Douleur légère avec inflammation, érythème, ou gonflement articulaire	Douleur modérée avec signes d'inflammation, érythème ou gonflement articulaire ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère avec signes d'inflammation, érythème ou gonflement articulaire ; dommages articulaires irréversibles ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une inflammation d'une articulation.
10028836	Cervicalgie	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée dans la région du cou.
10003988	Dorsalgie	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée au niveau de la région dorsale.

Traduction réalisée par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive La terminologie NCI CTCAE est une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables (EI). Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme. Seuls les items CTCAE faisant références au sujet sont rapportés ici :

MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
10023215	Epanchement articulaire	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; indication d'une chirurgie électorale ; invalidant	-	-	Trouble caractérisé par la présence d'un volume excessif de liquide dans une articulation, résultant généralement d'une inflammation articulaire.
10033425	Extrémités douloureuses	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée au niveau des extrémités hautes ou basses.
10028411	Myalgie	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée trouvant son origine au niveau d'un muscle ou de plusieurs muscles.
10028396	Affections musculosquelettiques et systémiques - autre, spécifier	Asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation	Mise en jeu du pronostic vital ;	Décès nécessitant une prise en charge en urgence	-

**Interfèrent avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (= grade 2) Interférence avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (= grade 3)**

- Utiliser le téléphone
- Faire les courses
- Préparer les aliments pour les repas
- Entretien de ma maison
- Entretien du linge
- Utiliser les moyens de transport publics ou conduire sa propre voiture
- Être responsable de la prise de son traitement
- Gérer ses finances de façon autonome
- Hygiène corporelle : autonomie pour se laver
- Habillage : autonomie pour le choix et l'habillage
- Aller aux toilettes
- Locomotion
- Continence
- Alimentation : autonomie pour s'alimenter

**Annexe 2 : Performance Status de l'OMS**

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

**Annexe 3 : Questionnaire QIMM17**

**QUESTIONNAIRE QIMM 17 V0**

Initiales \_\_ et numéro d'inclusion \_\_\_\_

Date de remplissage : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Q1. Ressentez-vous actuellement des douleurs articulaires dans la journée ?**

OUI  NON

**Q2. Le matin, au réveil ou après une période d'inactivité prolongée, ressentez-vous un enraidissement des articulations ?**

OUI  durée moyenne (en minutes) : ..... NON

**Q3. Etes-vous réveillé(e) la nuit par des douleurs articulaires ?**

OUI  nombre de réveils nocturnes ..... NON

**Q4. Si vous ressentez des douleurs articulaires, celles-ci ont-elles débuté :**

- a. Avant le diagnostic de votre cancer
- b. Après le début de l'IMMUNOTHERAPIE
- c. Je n'ai pas de douleur articulaire actuellement

**Q5. Si vous aviez des douleurs articulaires *avant* le diagnostic de votre cancer, ces douleurs se sont-elles aggravées :**

- a. Après le début de l'IMMUNOTHERAPIE
- b. C' est la 1<sup>ere</sup> fois que je reçois de l' IMMUNOTHERAPIE pour ce cancer
- c. Non, elles ne se sont pas aggravées
- d. Je n'ai pas de douleur articulaire actuellement

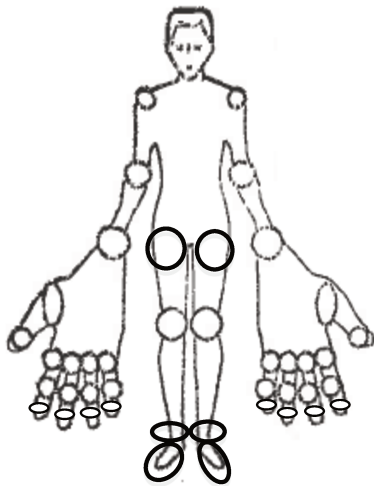
**Q6. Si vous avez des douleurs articulaires, cochez les cases correspondantes aux articulations douloureuses (plusieurs cases possibles) et mettez une ou plusieurs croix sur les zones correspondantes à vos douleurs sur les schémas associés :**

Epaule gauche

Epaule droite

MOUAMNIA Amine

- Coude gauche
- Poignet gauche
- Doigts de la main gauche
- Genou gauche
- Cheville gauche
- Pied gauche
- Cou
- Haut du dos
- Bas du dos
- Hanche gauche (pli de l'aîne)
- Hanche droite (pli de l'aîne)
- Aucune douleur
- Autres articulations  lesquelles ? .....
- Autres douleurs  lesquelles ? .....

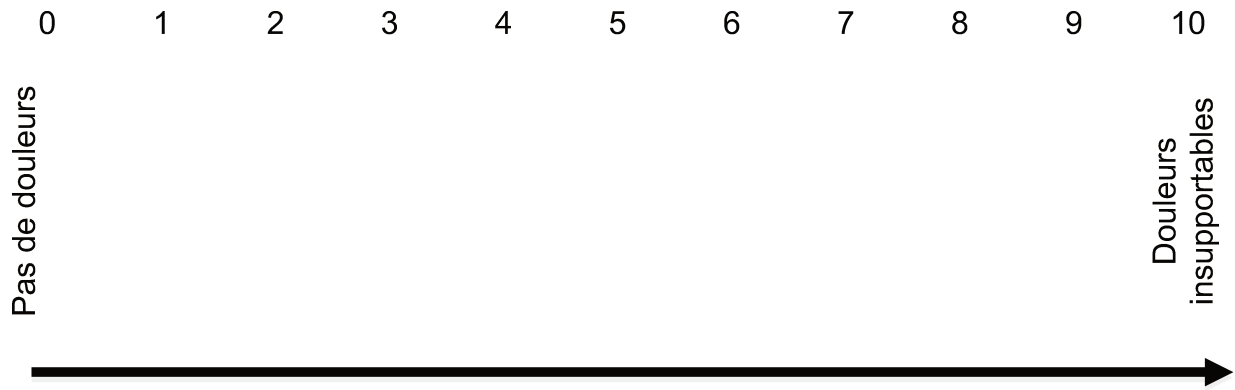


**Q7. Si vous avez des douleurs articulaires, elles aggravées aux mouvements ?**

**sont-**

- OUI       NON       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q8. Sur 10, à combien évaluez-vous l'intensité de vos douleurs articulaires (entourez votre réponse et reportez sur la flèche l'intensité de votre douleur) ?**



**Q9. Prenez-vous un traitement médicamenteux (comprimés, patch, gel ou autre) pour soulager vos douleurs articulaires ?**

OUI  NON  Je n'ai pas de douleur articulaire

*Si OUI, nom des médicaments et nombre de prise par jour :*

.....  
...  
.....  
.....

**Q10. Prenez-vous d'autre(s) type(s) de traitement(s) pour soulager vos douleurs articulaires (homéopathie, plantes ...) ?**

OUI  NON  Je n'ai pas de douleur articulaire

*Si OUI, nom des traitements :*

.....  
...  
.....  
.....

**Q11. Utilisez-vous d'autre(s) technique(s) thérapeutique(s) ? (Préciser : kinésithérapie, acupuncture, sophrologie, hypnose, ...) pour soulager vos douleurs articulaires ?**

OUI  NON  Je n'ai pas de douleur articulaire

*Si OUI, nom de la technique :*

.....  
...  
.....  
.....

**Q12. Si vous avez des douleurs articulaires, celles-ci *interfèrent-elles avec les activités instrumentales de la vie quotidienne* ?**

Par exemple : utiliser le téléphone, faire les courses, préparer les aliments pour les repas, entretien de la maison, entretien du linge, utiliser les moyens de transport publics ou conduire sa propre voiture, prendre vos médicaments de façon autonome.

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q13. Si vous avez des douleurs articulaires, celles-ci *interfèrent-elles avec les activités élémentaires de la vie quotidienne* ?**

Hygiène corporelle : autonomie pour se laver, s'habiller, aller aux toilettes, se déplacer, s'alimenter ....

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q.14. Avez-vous fait des examens complémentaires pour vos douleurs articulaires ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

*Si oui, le(s)quel(s) (Préciser radiographie, échographie, scanner, IRM, prise de sang ...)* ? :

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Q.15. Avez-vous déjà consulté un spécialiste pour ces douleurs ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

*Si oui, qui ? (rhumatologue, spécialiste de la douleur, médecin interniste...)*

.....  
.....  
.....  
.....

**Q16. Souhaiteriez-vous consulter un rhumatologue pour ces douleurs ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q17. Vos douleurs articulaires sont-elles votre problème de santé principal actuellement ?**

MOUAMNIA Amine

OUI

NON

Je n'ai pas de douleur articulaire

Si vous ne présentez pas de douleurs articulaires actuellement mais que vous venez à en ressentir, au cours de votre traitement par IMMUNOTHERAPIE, n'hésitez pas à en informer le personnel soignant.

Nous restons à votre entière disposition pour vous aider à compléter le questionnaire si vous le souhaitez.



QUESTIONNAIRE QIMM 17 V1

Initiales \_\_ et numéro d'inclusion \_\_\_

Date de remplissage : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Q1. Ressentez-vous actuellement des douleurs articulaires dans la journée ?**

OUI  NON

**Q2. Le matin, au réveil ou après une période d'inactivité prolongée, ressentez-vous un enraidissement des articulations ?**

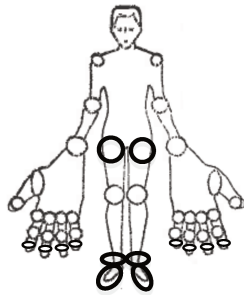
OUI  durée moyenne (en minutes) : ..... NON

**Q3. Etes-vous réveillé(e) la nuit par des douleurs articulaires ?**

OUI  nombre de réveils nocturnes ..... NON

**Q4. Si vous avez des douleurs articulaires, cochez les cases correspondantes aux articulations douloureuses (plusieurs cases possibles) et mettez une ou plusieurs croix sur les zones correspondantes à vos douleurs sur les schémas associés :**

- |  |   |
|--|---|
| Epaule gauche <input type="checkbox"/>                           | Epaule droite <input type="checkbox"/>                  |
| Coude gauche <input type="checkbox"/>                            | Coude droit <input type="checkbox"/>                    |
| Poignet gauche <input type="checkbox"/>                          | Poignet droit <input type="checkbox"/>                  |
| Doigts de la main gauche <input type="checkbox"/>                | Doigts de la main droite <input type="checkbox"/>       |
| Genou gauche <input type="checkbox"/>                            | Genou droit <input type="checkbox"/>                    |
| Cheville gauche <input type="checkbox"/>                         | Cheville droite <input type="checkbox"/>                |
| Pied gauche <input type="checkbox"/>                             | Pied droit <input type="checkbox"/>                     |
| Cou <input type="checkbox"/>                                     |   |
| Haut du dos <input type="checkbox"/>                             |   |
| Bas du dos <input type="checkbox"/>                              |   |
| Hanche gauche (plis de l'aîne) <input type="checkbox"/>          | Hanche droite (plis de l'aîne) <input type="checkbox"/> |
| Aucune douleur <input type="checkbox"/>                          |   |
| Autres articulations <input type="checkbox"/> lesquelles ? ..... |   |
| Autres douleurs <input type="checkbox"/> lesquelles ? .....      |   |



**Q5. Si vous avez des douleurs articulaires, sont-elles aggravées aux mouvements ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q6. Sur 10, à combien évaluez-vous l'intensité de vos douleurs articulaires (entourez votre réponse et reportez sur la flèche l'intensité de votre douleur) ?**

0            1            2            3            4            5            6            7            8            9            10

Pas de douleurs

Douleurs  
insupportables



**Q7. Prenez-vous un traitement médicamenteux (comprimés, patch, gel ou autre) pour soulager vos douleurs articulaires ?**

OUI                       NON                      Je n'ai pas de douleur articulaire

Si OUI, nom des médicaments et nombre de prise par jour :

.....  
...  
.....  
.....  
.....

**Q8. Prenez-vous d'autre(s) type(s) de traitement(s) pour soulager vos douleurs articulaires (homéopathie, plantes...) ?**

OUI                       NON                      Je n'ai pas de douleur articulaire

Si OUI, nom des traitements : .....

.....  
.....

**Q9. Utilisez-vous d'autre(s) technique(s) thérapeutique(s) ? (Préciser kinésithérapie, acupuncture, sophrologie, hypnose, ...) pour soulager vos douleurs articulaires ?**

OUI                       NON                      Je n'ai pas de douleur articulaire

Si OUI, nom de la technique : .....

.....  
.....

**Q10. Si vous avez des douleurs articulaires, celles-ci *interfèrent-elles avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ?***

Par exemple : utiliser le téléphone, faire les courses, préparer les aliments pour les repas, entretien de la maison, entretien du linge, utiliser les moyens de transport publics ou conduire sa propre voiture, prendre vos médicaments de façon autonome.

OUI                       NON                      Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q11. Si vous avez des douleurs articulaires, celles-ci *interfèrent-elles avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ?***

Hygiène corporelle : autonomie pour se laver, s'habiller, aller aux toilettes, se déplacer, s'alimenter...

OUI                       NON                      Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q.12. Avez-vous fait des examens complémentaires pour ces douleurs articulaires ?**

OUI                       NON                      Je n'ai pas de douleur articulaire

Si oui, le(s)quel(s) (Préciser radiographie, échographie, scanner, IRM, prise de sang ...) ? .....

**Q.13. Avez-vous déjà consulté un spécialiste pour ces douleurs ?**

OUI                       NON                      Je n'ai pas de douleur articulaire

Si oui, qui ? (rhumatologue, spécialiste de la douleur, médecin interniste...) :.....

**Q14. Souhaiteriez-vous consulter un rhumatologue pour ces douleurs ?**

OUI                       NON                      Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q15. Par rapport au questionnaire complété à l'initiation du traitement par IMMUNOTHERAPIE, vos douleurs se sont-elles aggravées ? Si oui, à combien évaluez-vous le pourcentage d'aggravation ? (cocher la case correspondante et entourer le % correspondant à l'aggravation de vos douleurs) ?**

OUI                       NON                      Je n'ai pas de douleur articulaire

0%      10%      20%      30%      40%      50%      60%      70%      80%      90%      100%

**Q16. Par rapport au questionnaire complété à l'initiation du traitement par IMMUNOTHERAPIE, à combien évaluez-vous le pourcentage d'amélioration de vos douleurs articulaires (entourez votre réponse) ? (0% = aucune amélioration, 100% = totalement soulagé)**

0%      10%      20%      30%      40%      50%      60%      70%      80%      90%      100%

Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q17. Vos douleurs articulaires sont-elles votre problème de santé principal actuellement ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

*Si vous ne présentez pas de douleurs articulaires actuellement mais que vous venez à en ressentir, au cours de votre traitement par IMMUNOTHERAPIE, n'hésitez pas à en informer le personnel soignant.*

*Nous restons à votre entière disposition pour vous aider à compléter le questionnaire si vous le souhaitez.*

**Questionnaire d'évaluation des douleurs articulaires**

**QUESTIONNAIRE QIMM 17 V2**

Initiales \_\_ et numéro d'inclusion \_\_\_

Date de remplissage : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Q1. Ressentez-vous actuellement des douleurs articulaires dans la journée ?**

OUI  NON

**Q2. Le matin, au réveil ou après une période d'inactivité prolongée, ressentez-vous un enraidissement des articulations ?**

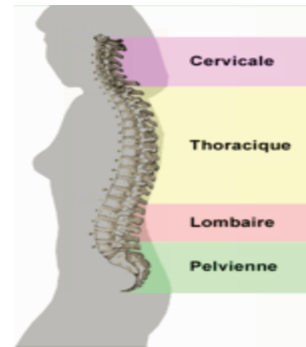
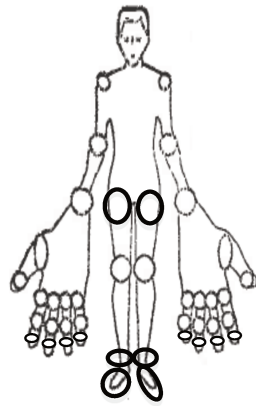
OUI  durée moyenne (en minutes) : ..... NON

**Q3. Etes-vous réveillé(e) la nuit par des douleurs articulaires ?**

OUI  nombre de réveils nocturnes ..... NON

**Q4. Si vous avez des douleurs articulaires, cochez les cases correspondantes aux articulations douloureuses (plusieurs cases possibles) et mettez une ou plusieurs croix sur les zones correspondantes à vos douleurs sur les schémas associés :**

- |  |   |
|--|---|
| Epaule gauche <input type="checkbox"/>                           | Epaule droite <input type="checkbox"/>                  |
| Coude gauche <input type="checkbox"/>                            | Coude droit <input type="checkbox"/>                    |
| Poignet gauche <input type="checkbox"/>                          | Poignet droit <input type="checkbox"/>                  |
| Doigts de la main gauche <input type="checkbox"/>                | Doigts de la main droite <input type="checkbox"/>       |
| Genou gauche <input type="checkbox"/>                            | Genou droit <input type="checkbox"/>                    |
| Cheville gauche <input type="checkbox"/>                         | Cheville droite <input type="checkbox"/>                |
| Pied gauche <input type="checkbox"/>                             | Pied droit <input type="checkbox"/>                     |
| Cou <input type="checkbox"/>                                     |   |
| Haut du dos <input type="checkbox"/>                             |   |
| Bas du dos <input type="checkbox"/>                              |   |
| Hanche gauche (plis de l'aîne) <input type="checkbox"/>          | Hanche droite (plis de l'aîne) <input type="checkbox"/> |
| Aucune douleur <input type="checkbox"/>                          |   |
| Autres articulations <input type="checkbox"/> lesquelles ? ..... |   |
| Autres douleurs <input type="checkbox"/> lesquelles ? .....      |   |



**Q5. Si vous avez des douleurs articulaires, sont-elles aggravées aux mouvements ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q6. Sur 10, à combien évaluez-vous l'intensité de vos douleurs articulaires (entourez votre réponse et reportez sur la flèche l'intensité de votre douleur) ?**

0            1            2            3            4            5            6            7            8            9            10

Pas de douleurs

Douleurs insupportables



**Q7. Prenez-vous un traitement médicamenteux (comprimés, patch, gel ou autre) pour vos douleurs articulaires ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

Si OUI, nom des médicaments et nombre de prise par jour :

.....  
....  
.....  
.....

**Q8. Prenez-vous d'autre(s) type(s) de traitement(s) pour vos douleurs articulaires (homéopathie, plantes...) ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

Si OUI, nom des traitements : .....

.....  
.....

**Q9. Utilisez-vous d'autre(s) technique(s) thérapeutique(s) ? (Préciser kinésithérapie, acupuncture, sophrologie, hypnose...) pour vos douleurs articulaires ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

Si OUI, nom de la technique : .....

.....  
.....

**Q10. Si vous avez des douleurs articulaires, celles-ci *interfèrent-elles avec les activités instrumentales de la vie quotidienne* ?**

**Par exemple : utiliser le téléphone, faire les courses, préparer les aliments pour les repas, entretien de la maison, entretien du linge, utiliser les moyens de transport publics ou conduire sa propre voiture, prendre vos médicaments de façon autonome.**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q11. Si vous avez des douleurs articulaires, celles-ci *interfèrent-elles avec les activités élémentaires de la vie quotidienne* ?**

**Hygiène corporelle : autonomie pour se laver, s'habiller, aller aux toilettes, se déplacer, s'alimenter ....**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q.12. Avez-vous fait des examens complémentaires pour ces douleurs articulaires ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

Si oui, le(s)quel(s) (Préciser radiographie, échographie, scanner, IRM, prise de sang ...) ? : .....

**Q.13. Avez-vous déjà consulté un spécialiste pour ces douleurs ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

Si oui, qui ? (rhumatologue, spécialiste de la douleur, médecin interniste ...)  
:.....

**Q14. Souhaiteriez-vous consulter un rhumatologue pour ces douleurs articulaires ?**

OUI

NON

Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q15. Par rapport au dernier questionnaire complété, vos douleurs se sont-elles aggravées ? Si oui, à combien évaluez-vous le pourcentage d'aggravation ? (cocher la case correspondante et entourer le % correspondant à l'aggravation de vos douleurs) ?**

OUI

NON

Je n'ai pas de douleur articulaire

0%    10%    20%    30%    40%    50%    60%    70%    80%    90%    100%

**Q16. Par rapport au dernier questionnaire complété, à combien évaluez-vous le pourcentage d'amélioration de vos douleurs articulaires (entourez votre réponse) ? (0% = aucune amélioration, 100% = totalement soulagé)**

0%    10%    20%    30%    40%    50%    60%    70%    80%    90%    100%

Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q17. Vos douleurs articulaires sont-elles votre problème de santé principal actuellement ?**

OUI

NON

Je n'ai pas de douleur articulaire

*Si vous ne présentez pas de douleurs articulaires actuellement mais que vous venez à en ressentir, au cours de votre traitement par IMMUNOTHERAPIE, n'hésitez pas à en informer le personnel soignant.*

*Nous restons à votre entière disposition pour vous aider à compléter le questionnaire si vous le souhaitez.*



**Questionnaire d'évaluation des douleurs articulaires**

**IMMARTHRALGIA**

**QUESTIONNAIRE QIMM 17 V3**

Initiales \_\_ et numéro d'inclusion \_\_\_

Date de remplissage : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Q1. Ressentez-vous actuellement des douleurs articulaires dans la journée ?**

OUI  NON

**Q2. Le matin, au réveil ou après une période d'inactivité prolongée, ressentez-vous un enraidissement des articulations ?**

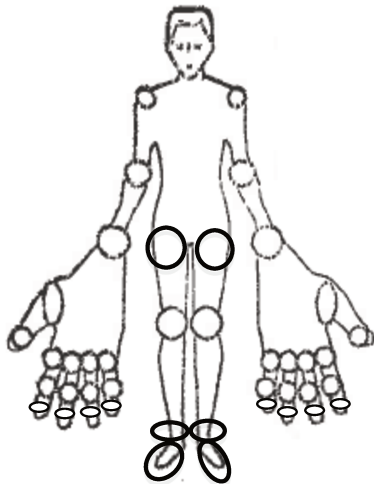
OUI  durée moyenne (en minutes) : ..... NON

**Q3. Etes-vous réveillé(e) la nuit par des douleurs articulaires ?**

OUI  nombre de réveils nocturnes ..... NON

**Q4. Si vous avez des douleurs articulaires, cochez les cases correspondantes aux articulations douloureuses (plusieurs cases possibles) et mettez une ou plusieurs croix sur les zones correspondantes à vos douleurs sur les schémas associés :**

- |  |   |
|--|---|
| Epaule gauche <input type="checkbox"/>                           | Epaule droite <input type="checkbox"/>                  |
| Coude gauche <input type="checkbox"/>                            | Coude droit <input type="checkbox"/>                    |
| Poignet gauche <input type="checkbox"/>                          | Poignet droit <input type="checkbox"/>                  |
| Doigts de la main gauche <input type="checkbox"/>                | Doigts de la main droite <input type="checkbox"/>       |
| Genou gauche <input type="checkbox"/>                            | Genou droit <input type="checkbox"/>                    |
| Cheville gauche <input type="checkbox"/>                         | Cheville droite <input type="checkbox"/>                |
| Pied gauche <input type="checkbox"/>                             | Pied droit <input type="checkbox"/>                     |
| Cou <input type="checkbox"/>                                     |   |
| Haut du dos <input type="checkbox"/>                             |   |
| Bas du dos <input type="checkbox"/>                              |   |
| Hanche gauche (plis de l'aîne) <input type="checkbox"/>          | Hanche droite (plis de l'aîne) <input type="checkbox"/> |
| Aucune douleur <input type="checkbox"/>                          |   |
| Autres articulations <input type="checkbox"/> lesquelles ? ..... |   |
| Autres douleurs <input type="checkbox"/> lesquelles ? .....      |   |



**Q5. Si vous avez des douleurs articulaires, sont-elles aggravées aux mouvements ?**

OUI

NON

Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q6. Sur 10, à combien évaluez-vous l'intensité de vos douleurs articulaires (entourez votre réponse et reportez sur la flèche l'intensité de votre douleur) ?**

0      1      2      3      4      5      6      7      8      9      10

Pas de douleurs

Douleurs  
insupportables



**Q7. Prenez-vous un traitement médicamenteux (comprimés, patch, gel ou autre) pour vos douleurs articulaires ?**

OUI

NON

Je n'ai pas de douleur articulaire

Si OUI, nom des médicaments et nombre de prise par jour :

.....

....

.....

.....

.....

**Q8. Prenez-vous d'autre(s) type(s) de traitement(s) pour vos douleurs articulaires (homéopathie, plantes...) ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

Si OUI, nom des traitements : .....

.....  
.....

**Q9. Utilisez-vous d'autre(s) technique(s) thérapeutique(s) ? (Préciser kinésithérapie, acupuncture, sophrologie, hypnose...) pour vos douleurs articulaires ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

Si OUI, nom de la technique : .....

.....  
.....

**Q10. Si vous avez des douleurs articulaires, celles-ci *interfèrent-elles avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ?***

**Par exemple : utiliser le téléphone, faire les courses, préparer les aliments pour les repas, entretien de la maison, entretien du linge, utiliser les moyens de transport publics ou conduire sa propre voiture, prendre vos médicaments de façon autonome.**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q11. Si vous avez des douleurs articulaires, celles-ci *interfèrent-elles avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ?***

**Hygiène corporelle : autonomie pour se laver, s'habiller, aller aux toilettes, se déplacer, s'alimenter....**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q.12. Avez-vous fait des examens complémentaires pour ces douleurs articulaires ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

Si oui, le(s)quel(s) (Préciser radiographie, échographie, scanner, IRM, prise de sang ...) ? .....

**Q.13. Avez-vous déjà consulté un spécialiste pour ces douleurs ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

Si oui, qui ? (rhumatologue, spécialiste de la douleur, médecin interniste ...)  
:.....

**Q14. Souhaiteriez-vous consulter un rhumatologue pour ces douleurs articulaires ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

**Q15. Par rapport au dernier questionnaire complété, vos douleurs se sont-elles aggravées ? Si oui, à combien évaluez-vous le pourcentage d'aggravation ? (cocher la case correspondante et entourer le % correspondant à l'aggravation de vos douleurs) ?**

OUI                       NON                      Je n'ai pas de douleur articulaire

0%      10%      20%      30%      40%      50%      60%      70%      80%      90%      100%

**Q16. Par rapport au dernier questionnaire complété, à combien évaluez-vous le pourcentage d'amélioration de vos douleurs articulaires (entourez votre réponse) ? (0% = aucune amélioration, 100% = totalement soulagé)**

0%      10%      20%      30%      40%      50%      60%      70%      80%      90%      100%

Je n'ai pas de douleur articulaire

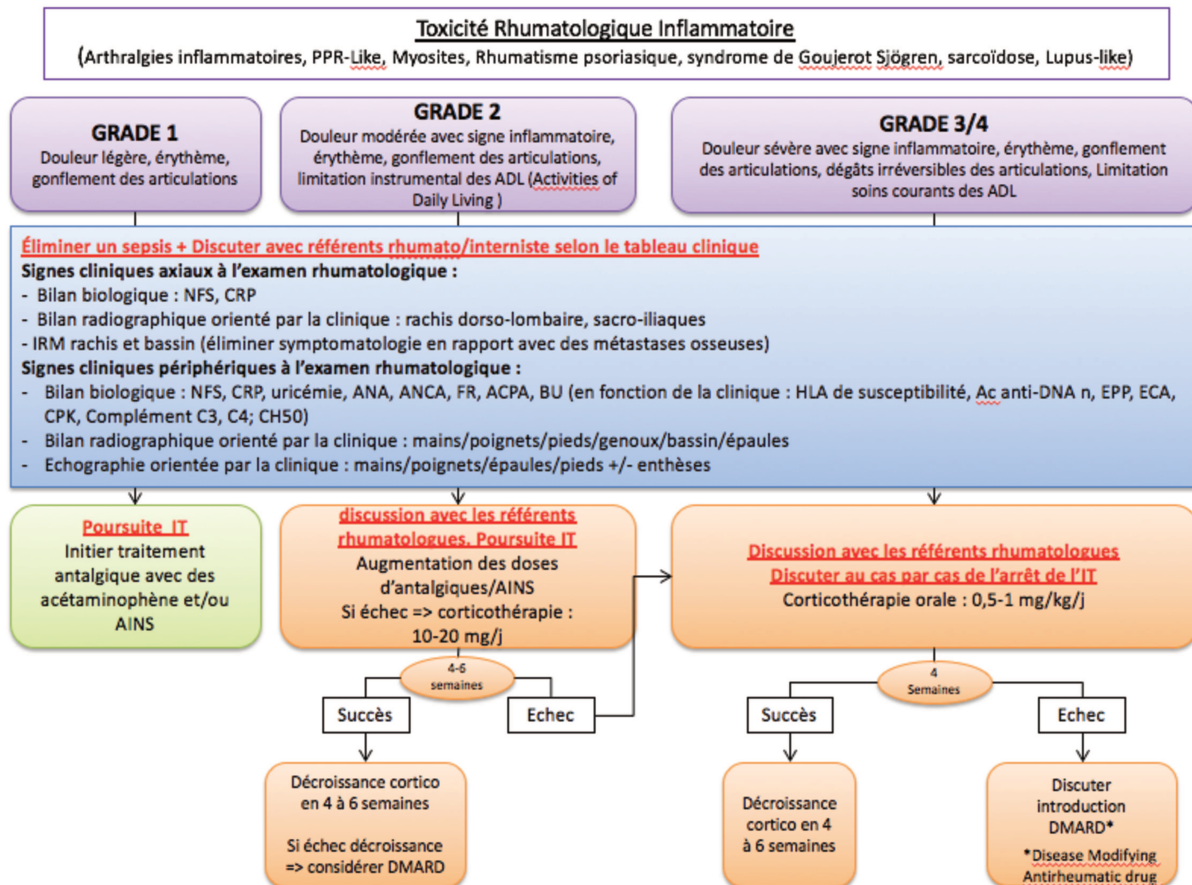
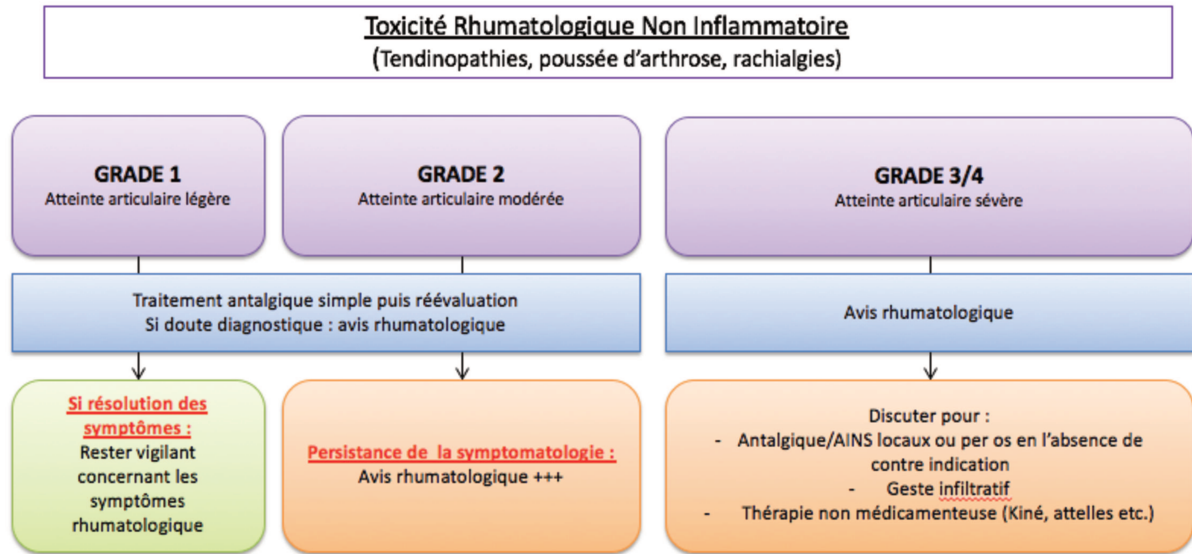
**Q17. Vos douleurs articulaires sont-elles votre problème de santé principal actuellement ?**

OUI                       NON                       Je n'ai pas de douleur articulaire

Si vous ne présentez pas de douleurs articulaires actuellement mais que vous venez à en ressentir, au cours de votre traitement par IMMUNOTHERAPIE, n'hésitez pas à en informer le personnel soignant.

Nous restons à votre entière disposition pour vous aider à compléter le questionnaire si vous le souhaitez.

Annexe 4 : Arbres décisionnels au sein CHU de Lille IMMUTOX



## Annexe 4 : Abstract, poster électronique congrès Société Française de Rhumatologie 2017

**Manifestations articulaires et thérapies innovantes en cancérologie (inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) et kinase- inhibiteurs) dans les mélanomes et cancers bronchiques : à propos de dix cas**

A. Mouamnia (1) ; R. Desbarbieux (1) ; A. Turpin (2) ; L. Mortier (3) ; E. Dansin (4) ; S. Maiezza (1) ; P. Philippe (5) ; A. Cortot (6) ; A. Scherpereel (6) ; RM. Flipo (5) ; B. Cortet (7) ; MH. Vieillard (5) (1) Rhumatologie, C.H. Régional Universitaire de Lille (CHRU de Lille), Lille; (2) Oncologie médicale, C.H. Régional Universitaire de Lille (CHRU de Lille), Lille; (3) Dermatologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Lille; (4) Département de cancérologie cervico-facial et thoracique, Centre Oscar Lambret, Lille; (5) Service de Rhumatologie, C.H.U. Hôpital Roger Salengro, Lille; (6) Pneumologie et oncologie thoracique, C.H. Régional Universitaire de Lille (CHRU de Lille), Lille; (7) Rhumatologie, CHU Lille, Lille

Numéro : **000343**  
Orateur : **A. Mouamnia**  
Structure : **Structure 1**  
Thème : **13 Pharmacologie et Thérapeutiques**  
Liste des mots-clés :

- immunothérapie
- immunes related adverbs
- kinase-inhibiteurs

Conflit d'intérêts : **non**  
 Engagement de cession de droits  
Mis à jour le : **lundi 4 septembre 2017**  
**22:46**

Introduction : Les ICI modulent l'activité des lymphocytes T afin d'améliorer la réponse immunitaire anti-tumorale. Ils sont employés dans le mélanome métastatique et dans les cancers bronchiques non à petites cellules en deuxième ligne de traitement permettant ainsi d'allonger la survie. Toutefois les ICI sont à l'origine d'effets indésirables via un processus inflammatoire paradoxal dans les tissus sains (immunes related adverse (irAEs)). Les thérapies ciblées utilisées dans le mélanome ciblent la voie MAPK, et se répartissent en inhibiteur de BRAF et les inhibiteurs de MEK. Nous rapportons une série de 10 cas de patients présentant des irAEs articulaires sous ICI et/ou thérapies ciblées, dont à notre connaissance, les 1<sup>o</sup> cas de polyarthrite microcristalline et de fasciite à éosinophile post immunothérapie.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive. Les cas ont été rapportés de Décembre 2016 à Août 2017.

Résultats : Notre série regroupait 6 hommes et 4 femmes, la moyenne d'âge était de 61,2 ans. Neufs patients présentaient un mélanome avec mutation B-RAF, et un patient présentait un carcinome épidermoïde bronchique. Sept patients étaient traités par ICI (NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB ou IPILIMUMAB), et trois par thérapies ciblées (DABRAFENIB ou TRAMETINIB). Les tableaux cliniques étaient à prédominances périphériques avec 4 polyarthrites (dont une exacerbation de polyarthrite rhumatoïde (PR)), une pseudo polyarthrite rhizomélique, un tableau de polyarthralgies mécaniques, trois oligoarthrites (dont une chondrocalcinose articulaire), ainsi qu'une fasciite de Shulman. Le délai

## *MOUAMNIA Amine*

moyen de survie était de 7,8 mois pour les ICI et de 36 mois pour les thérapies ciblées. Un traitement spécifique rhumatologique a été nécessaire pour les 10 patients : une corticothérapie per os associée à des antalgiques dans 5 cas, l'exacerbation de la PR a bénéficié d'un assaut cortisoné associée à un traitement antalgique de palier 2 et poursuite de la SULFASALAZINE instaurée avant l'initiation de la thérapie ciblée. Une corticothérapie per os associée à la SULFASALAZINE, un traitement par AINS, un traitement par colchicine ou des infiltrations de dérivés cortisonés ont été nécessaires respectivement pour les 4 derniers cas. Ces mesures ont permis une amélioration pour sept de nos patients, avec régression totale de la symptomatologie dans deux cas permettant un arrêt des thérapeutiques. Trois de nos patients ont présenté une rechute de la symptomatologie dans les suites de la décroissance ou à l'arrêt de la corticothérapie.

Conclusion : Les ICI et les thérapies ciblées représentent une avancée conséquente dans la prise en charge des cancers permettant une amélioration de la survie globale. Toutefois ces traitements peuvent être pourvoyeurs d'effets immunologiques rhumatologiques nécessitant un recours aux traitements rhumatologiques.

**Annexe 5 : Abstract accepté au congrès de l'ASCO 2019** (DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.e14133 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15\_suppl)

Characteristics and treatment of rheumatologic adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A multicentric prospective cohort study.

**Background:** To characterise the specific rheumatologic immune-related adverse events (irAEs) in patients with cancer treated by immune checkpoint inhibitors (ICI), and to propose a treatment flowchart of irAEs.

**Methods:** A multicentric prospective study was performed to characterise the irAEs.

**Results:** From December 2016 to December 2018, 38 patients were referred to the Department of Rheumatology. There were 24 men and 14 women. The middle age was 64,72 years old. 24 patients were followed for a melanoma, 10 for non-small cell lung cancers and five patients for various other neoplasia (glioblastoma, urothelial carcinoma, Merkel cell carcinoma, esophageal carcinoma, renal cell carcinoma). 94% had inflammatory pain, whose 45% had arthritis (n = 17). The diagnosis was polymyalgia rheumatica for 5 patients, eosinophilic fasciitis for one patient, erosive Rheumatoid arthritis for one patient, non-erosive Rheumatoid arthritis for one patient. The other patients had mechanical rheumatological involvement. Treatment of irAEs was glucocorticoids for 7 patients with a satisfying response, methotrexate for 1 patient, and sulfasalazine for one patient. The non-inflammatory pain was treated by antalgics and physiotherapy. The ICI was stopped (due to irAEs) for only one patient.

**Conclusions:** In the light of these findings, a logigram of management is proposed and is being validated on a larger prospective cohort. irAEs is a good example of collaboration between oncologist and rheumatologist to improve the patients' quality of life.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] He XS, Gershwin ME, Ansari AA. Checkpoint-based immunotherapy for autoimmune diseases – Opportunities and challenges. *J of Autoimmunity*. 2017;79:1-3.
- [2] Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016;44:51-60.
- [3] Ikeuchi K, Okuma Y, Tabata T. Immune-related pancreatitis secondary to nivolumab in a patient with recurrent lung adenocarcinoma: A case report. *Lung Cancer*. 2016;99:148-150.
- [4] Ganatra S, Neilan TG. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *The Oncologist*. 2018;23:1-8.
- [5] Immune-related pancreatitis secondary to nivolumab in a patient with recurrent lung adenocarcinoma: a case report. Ikeuchi K, Okuma Y, Tabata T. *Lung Cancer*. 2016;99:148-50.
- [6] Lopez AT, Geskin L. A case of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid: Review of Dermatologic Toxicity Associated with Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death Ligand-1 inhibitors and Recommendations for Diagnosis and Management. *The Oncologist*. 2018;23:1-8.
- [7] Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM and al. Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Curr Drug Saf*. 2018;13(3):150-164.
- [8] Kostine M, Rouxel L, Barnetche T and al. Rheumatic disorders associated with

immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):393-398.

[9] Mitchell EL, Kau PKH, Khoo C and 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. *Euro J of Cancer.* 2018;105:88-102.

[10] Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO and al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res.* 2017;69(11):1751-1763.

[11] Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K and al. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open.* 2017;3(1):e000412.

[12] Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN and al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017;76:43–50.

[13] Belkhir R, Le Burel S, Dunogeant L and al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76(10):1747–1750.

[14] Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM and al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatic: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012;71:484-492.

[15] Calabrese C, Kirchner E, Calabrese LH. Polymyalgia Rheumatica-like Syndrome from Checkpoint Inhibitor Therapy: Case Series and Systematic Review of the Literature [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(suppl 10).

<https://acrabstracts.org/abstract/polymyalgia-rheumatica-like-syndrome-from-checkpoint-inhibitor-therapy-case-series-and-systematic-review-of-the-literature/>.

[16] Khoja L, Maurice C, Chappell M and al. Eosinophilic Fasciitis and Acute Encephalopathy Toxicity from Pembrolizumab Treatment of a Patient with Metastatic Melanoma. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(3):175-8.

[17] Chun JH, Lee KH, Sung MS and al. Two cases of eosinophilic fasciitis. *Ann Dermatol.* 2011;23:81-4.

[18] Roux J, Pages C, Comte C and al. Synergie d'association ipilimumab/radiothérapie, un exemple d'effet abscopal. *Ann de Dermatologie et de Vénérologie.* 2013;140:494.

[19] Bronstein Y, Ng CS, Hwu P and al. Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:992–1000.

[20] Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO. Immune-related adverse effects of cancer immunotherapy- implications for rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:65–78.

[21] Le Burel S, Champiat S, Mateus C and al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer.* 2017;82 :34-44.

[22] Belkhir R, Burel SL, Dunogean L, Marabelle A and al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann*

Rheum Dis. 2017;76:1747-1750.

[23] Bernier M, Guillaume C, Leon N and al. Nivolumab Causing a Polymyalgia Rheumatica in a Patient With a Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. J Immunother. 2017;40(4):129-131.

[24] Kimura T, Fukushima S, Miyashita A and al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. Cancer Sci. 2016;107(7):1055-1058.

[25] Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP and al. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. RMD Open. 2018;4e000714.

[26] Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A and al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. Cancer Immunol Res. 2015;3(10):1185-1192.

[27] Combe B, Benessiano J, Berenbaum F and al. The Espoir cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France. Methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. Joint Bone Spine. 2007;74:834-844.

[28] Shafqat H, Gourdin T, Sion A. Immune-related adverse events are linked with improved progression-free survival in patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy. Semin Oncol. 2018;45(3):156-163.

[29] Horvat TZ, Adel NG, Dang TO and al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Clin Oncol. 2015;33(28):3193-8.

[30] Arbour Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer J Clin Oncol 36:2872-2878.

[31] Ford M, Sahbudin I, Fier A et al. High proportion of drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine following its use in anti-PD-1-associated inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(12):2244-2246.

[32] Roberts J, Smylie M, Walker J and al. Hydroxychloroquine is a safe and effective steroid-sparing agent for immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(5):1513-1519.

[33] Puzanov I, Diab A, Abdallah K and al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95.

[34] Perez-Ruiz E, Minute L, Otano I and al. Prophylactic TNF blockade uncouples efficacy and toxicity in dual CTLA-4 and PD-1 immunotherapy. *Nature.* 2019;569:428-432.

[35] Mahmoud F, Wilkinson JT, Gizinski A and al. Could knee inflammatory synovitis be induced by pembrolizumab? *J Oncol Pharm Prat.* 2018;24(5):389-392.

[36] Kim ST, Tayar J, Trinh VA and al. Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2061-2064.

[37] Dulos J, Carven GJ, Van Boxtel SJ and al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer. *J Immunother.* 2012;35(2):169-78.

[38] Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J and al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by

human macrophages. *J Immunol.* 1998;160(7):3513-21.

[39] Zou W, Restifo NP. Th17 cells in tumor immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(4):248-256.

[40] Kryczek I, Wei S, Szeliga W and al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis. *Blood.* 2009;114(2):357-9.

[41] Esfahani K, Miller WH Jr. Reversal of Autoimmune Toxicity and Loss of Tumor Response by Interleukin-17 Blockade. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1989-91.

[42] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ and al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J of Clin Oncology.* 2018;36(17):1714-1768.

[43] Araújo F, Fonseca JE. Physician awareness of rheumatic immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1777.

[44] Duma N, Abdel-Ghani A, Yadav S et al. Sex Differences in Tolerability to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 Therapy in Patients with Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer: Are We All Equal? *Oncologist.* 2019;2019-0094.

[45] Moseley KF, Naidoo J, Bingham CO et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors affecting the skeleton: a seminal case series. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2018;6:104.

**AUTEUR : Nom : Mouamnia**

**Prénom : Amine**

**Date de Soutenance : 04 Juillet 2019**

**Titre de la Thèse : Atteintes articulaires et nouvelles thérapies en oncologie : une étude prospective monocentrique.**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Thèse d'exercice**

**DES + spécialité : Rhumatologie**

**Mots-clés : Immunothérapie, irAE, NIVOLUMAB, IPILIMUMAB, PEMBROLIZUMAB**

**Contexte :** L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge oncologique au cours de ces dernières années. L'immunothérapie repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de checkpoint permettant une levée d'inhibition des lymphocytes T induite par les cellules tumorales. Ces traitements sont pourvoyeurs d'effets indésirables nommés immune-related Adverse Events (irAEs). Les irAEs ostéo-articulaires sont peu caractérisés et leur prise en charge n'est pas codifiée.

**Méthodes :** Cette étude prospective, observationnelle, descriptive incluait les patients vus en rhumatologie pour des manifestations articulaires d'apparition de novo ou l'exacerbation de manifestations articulaires après l'initiation d'une immunothérapie. L'objectif était d'évaluer en « vraie vie » la sémiologie clinique des irAEs ostéo-articulaires.

**Résultats :** Trente-sept patients étaient inclus pour irAEs. 24 mélanomes avec mutation B-RAF, 7 carcinomes pulmonaires non à petites cellules, 1 glioblastome, 1 carcinome neuroendocrine à petites cellules, 1 tumeur colorectale associée à un phénotype microsatellite instable, 1 cancer différencié thyroïdien, 1 carcinome rénal à cellules claires et 1 adénocarcinome œsophagien. Les manifestations articulaires étaient majoritairement d'origine inflammatoire (94,59%), avec 45,95% d'arthrites/synovites. Dans notre étude, nous avons 13 arthrites indifférenciées (35,14%), 5 pseudo-polyarthrites rhizomélisque-like (13,51%), 1 rhumatisme microcristallin (2,70%), 11 tableaux de polyarthralgie d'origine inflammatoire (29,73%), 1 fasciite de Shulman (2,70%), 1 hydarthrose (2,70%), 1 tableau de myalgie d'étiologie indéterminée (2,70%), et 4 tableaux de rachialgies d'origine mécanique (10,81%).

**Conclusion :** Les irAEs ostéo-articulaires sont principalement de forme périphérique. Ils ne nécessitent que très rarement l'arrêt de l'ICI et imposent une étroite collaboration entre rhumatologues et oncologues.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Bernard Cortet**

**Assesseurs : Professeur Arnaud Scherpereel, Professeur Laurent Mortier, Professeur Sylvain Dubucquoi, Docteur Marie-Hélène Vieillard**

