

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude de tolérance et de pharmacovigilance des Inhibiteurs de Check-point chez les patients atteints de Sclérodémie Systémique préexistante, en oncologie

Présentée et soutenue publiquement le 04 juin 2021 à 18h
Au Pôle Formation

Par Marion PANHALEUX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Asseseurs :

Monsieur le Professeur David LAUNAY

Monsieur le Docteur Jean-Marie MICHOT

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Alexandra FORESTIER

Avertissement

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

Liste des abréviations

ICI / ICP : inhibiteurs du point de contrôle immunitaire / immune checkpoint inhibitor

SSc : sclérodermie systémique / systemic sclerosis

PD1 : programmed cell death 1

PD-L1 / PD-L2 : programmed cell death-ligand 1/2

NK : natural killer

IFN α : interferon alpha

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen-4

TIM-3 : T-cell immunoglobulin and mucin containing protein-3

LAG-3 : Lymphocyte Activating 3

GITR : glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor

irAE : toxicité immuno-médiée / immune related adverse event

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

CMH / HLA : complexe majeur d'histocompatibilité / human leukocyte antigen

CD8 : cluster de différenciation 8

TCR : récepteur cellulaire T

Treg : lymphocytes T régulateurs

ORR : taux de réponse objective / objective response rate

PR : réponse partielle / partial response

CR : réponse complète / complete response

IC : intervalle de confiance / confidence interval

ILD / PID : pneumopathie interstitielle diffuse / interstitial lung disease /

IQR : interquartile range

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

ETBR : récepteur de l'endothéline B

NOS : oxyde nitrique synthase / Nitrous Oxyde Synthase

IDO : Indoleamine 2,3-Dioxygénase

CCL28 : C-C Motif Chemokine Ligand 28

PAP : phosphatases acides prostatiques

GM-CSF : facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages / Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

CAR T cells : cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique

PSMA : Prostate-Specific Membrane Antigen

DLL3 : Delta-like 3

SHP-2 / PTPN11 : Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11

PI3-kinase : Phosphoinositide 3-kinase

MMR : DNA mismatch repair

MSI : instabilité des microsatellites

KO : Knock Out

IMC / BMI : indice de masse corporelle / body mass index

IL17 : interleukine 17

Anti-mAChR : anti Muscarinic Acetylcholine Receptors

Anti-BP180 / BPAg2 : anti-collagène XVII / anti-membrane basale

Anti-GNAL : anti-G Protein Subunit Alpha L

MAI / AID : maladie auto-immune / auto-immune disease

HTAP : hypertension pulmonaire

Anti-ScI70 : anticorps anti-topoisomérase I

HR : Hazard Ratio

Th2 : T helper 2

IL6 : interleukine 6

TGFβ : Transforming Growth Factor Bêta

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

TNFα : Tumor Necrosis Factor alpha

CTGF / CCN2 : Connective tissue growth factor

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

DHEA : déhydroépiandrostérone

POLR3A : RNA polymerase III subunit A

SNFMI : Société Nationale Française de Médecine Interne

CRI : Club Rhumatisme et Inflammation

GFRS : Groupe Français de Recherche sur la Sclérodermie

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

BOR : Best Overall response

TNM : Tumor Node Metastasis classification of malignant tumors

FAN / ANA : facteurs anti-nucléaires / Antinuclear Autoantibodies

Table des matières

Avertissement.....	2
Liste des abréviations.....	4
Abstract.....	8
I - Introduction Générale.....	10
II - L'immunothérapie anti-cancéreuse.....	13
1) Principe.....	13
2) Indications.....	19
3) Immunotoxicités.....	20
III - Sclérodermie systémique.....	25
1) Épidémiologie et tableau clinique.....	25
2) Physiopathologie.....	27
3) Sclérodermie et cancer.....	29
IV - Introduction.....	31
V - Patients and methods.....	32
1) Patients.....	32
2) Outcomes and treatment response.....	32
3) Statistical analyses.....	33
VI - Results.....	34
1) Patients and cancer characteristics.....	34
2) Patients and scleroderma characteristics.....	35
3) ICI safety and efficacy profiles.....	36
4) Outcomes of SSc after ICI initiation.....	38
VII - Discussion.....	40
VIII - Conclusion.....	44
Références Bibliographiques.....	45
Annexes.....	59

Abstract

Introduction : Cancer patients with pre-existing autoimmune diseases are generally excluded from clinical trials, and there are limited data on the tolerability and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICI) in these patients. Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease that may present as a paraneoplastic syndrome in cancer patients. This study investigated the tolerability and efficacy of anti-PD1 or PD-L1 in patients with pre-existing SSc.

Methods : Scleronco-01 was a multicenter, nationwide, open-label, phase IV observational study of cancer patients with pre-existing SSc treated with anti PD1 or anti-PD-L1 immunotherapies from 2019 to 2021.

Results : Seventeen patients receiving treatment for lung carcinoma (n=13;77%), head and neck cancer (n=2; 12%), Dubreuilh melanoma (n=1; 6%), and colorectal carcinoma (n=1; 6%) were included. The median (interquartile range) patient age was 60 (34-82) years. Fifteen (88%) patients received anti-PD1 (nivolumab eight patients; pembrolizumab seven patients) and two (12%) received anti-PD-L1 (durvalumab). The median follow-up duration was 12 (range, 2-38) months. Four patients (24%) had flare-ups of SSc symptoms after ICI initiation. Ten patients (59%) developed an immune related adverse event (grade I-II in 11 patients [65%] and grade III-IV in one [6%]). No patients died because of adverse events. The overall response rate was 41% (7/17 patients). The median overall survival was 15.8 (95% confidence interval: 7.3-not reached) months.

Conclusion : Anti-PD1 or PD-L1 immunotherapies appear as suitable options for cancer patients with pre-existing systemic sclerosis. Longer follow-up periods are required for long-term safety analyses.

I - Introduction générale

Le concept d'immunité anti-tumorale est ancien, avec l'observation dès l'Égypte ancienne de régressions spontanées de tumeurs après un épisode infectieux. Busch en 1868 puis Fehleisen en 1882, deux physiciens allemands, décrivent la régression de tumeurs après inoculation d'un *Streptococcus pyogenes* (1). En 1891, un chirurgien américain William Coley, observe pour sa part la rémission partielle de milliers de patients atteints de sarcomes inopérables après inoculation de lysat bactérien inactivé à la chaleur, composé de *Streptococcus pyogenes* et *Serratia marcescens* appelé « toxine de Coley » (2). Ces recherches concernant l'immunité anti-tumorale sont ensuite passées au second plan avec l'avènement de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Cependant, les instillations de bacille de Calmette et Guérin (BCG) deviennent en 1976 un traitement efficace des tumeurs vésicales superficielles (3). Le développement des connaissances en immunologie fondamentale, avec la découverte des cellules T et NK en 1975, et des cellules dendritiques en 1973 a permis de recentrer la recherche sur la réponse immunitaire anti-tumorale. Ainsi en 1994, la transplantation de moelle osseuse allogénique, un exemple d'immunothérapie passive, est devenu un traitement central en onco-hématologie (4). En 2015, l'administration d'IFN α recombinant, une cytokine produite de façon endogène par les cellules infectées par un virus, a pu montrer une efficacité clinique notamment chez des patients atteints de mélanomes, lymphomes ou carcinomes rénaux (5). Mais la véritable avancée en immunothérapie anti-tumorale fut la découverte en 1996 par Leach, Krummel et Allison des anticorps monoclonaux anti-CTLA-4, premiers anticorps inhibiteurs de checkpoints (ICP) (ou point de contrôle immunitaire) (6).

En effet, la réponse immunitaire adaptative nécessite l'activation du lymphocyte T après reconnaissance de son antigène et interaction avec une molécule de costimulation positive exprimée par la cellule lui présentant cet antigène (7). Cette activation est régulée par

l'expression de molécules de costimulation négative (CTLA-4, PD-1, TIM-3, LAG-3, GITR etc) qui se lient aux mêmes ligands que les molécules de costimulation positive mais avec une plus grande affinité (8). En l'absence de l'antigène, l'expression de ces molécules de costimulation inhibitrices diminue sur le lymphocyte T. En revanche, une stimulation antigénique chronique par la tumeur entraîne une activation continue du lymphocyte T et une persistance de l'expression des corécepteurs inhibiteurs. J.Allison a été le premier à postuler que le blocage de l'interaction de ces molécules de costimulation inhibitrices avec leurs ligands pouvait lever l'anergie et améliorer la fonctionnalité des lymphocytes T présents dans le micro-environnement tumoral (9). L'Ipilimumab fut ainsi le 1er inhibiteur de checkpoint approuvé en 2011 pour le traitement du mélanome avancé (10), avant le développement des anti-PD1 : Nivolumab en 2014 (11) et Pembrolizumab en 2015 (12) ; et des anti-PD-L1 : Atezolizumab (13) et Avelumab (14) en 2016, Durvalumab en 2017 (15). Actuellement, on observe l'essor des inhibiteurs de points de contrôle, dont les indications ne cessent de s'étendre à toujours davantage de patients. Ils permettent en effet d'obtenir chez certains des réponses durables, avec un profil de tolérance généralement meilleur que les traitements anticancéreux conventionnels (16). Néanmoins, ces traitements, en restaurant la réponse lymphocytaire T cytotoxique, rompent l'homéostasie du système immunitaire et peuvent ainsi être à l'origine de toxicités immuno-médiées ou Immune Related Adverse Events (IRAEs) (17). La survenue de ces toxicités et leur grade de sévérité restent difficiles à prévoir, mais semblent étroitement liées à l'histoire immunologique de chaque individu. De ce fait, les populations aux terrains immunologiques particuliers telles qu'atteintes d'infections virales chroniques, maladies inflammatoires ou auto-immunes ont longtemps été exclues des essais cliniques testant ces traitements, alors même que ces populations sont tout autant voire davantage à risque de cancer (18). Certaines études ont effectivement pu montrer un risque majoré de toxicités, et de survenue plus précoce, chez des patients atteints de maladies auto-immunes (19). Ces toxicités semblent toutefois modérées, essentiellement de grades I-II, avec une efficacité conservée des inhibiteurs de checkpoint (20).

Parmi les maladies auto-immunes évoquées, il a été montré que la sclérodermie systémique était associée à un sur-risque de cancer, notamment les formes associées aux anti-RNA polymérase III (21), revêtant parfois même un caractère paranéoplasique (22). En outre, suite à une amélioration constante de la prise en charge des complications de cette pathologie, le cancer constitue maintenant la troisième cause de mortalité chez ces patients (23). Il semblait donc pertinent de décrire l'évolution de ces patients traités par ICP, aucune étude spécifiquement dédiée à ce sujet n'étant disponible dans la littérature.

II – L'Immunothérapie anti-cancéreuse

1) Principe

La réponse immunitaire anti-tumorale consiste en trois étapes successives (24) (**figure1**) :

- 1ère étape : libération de néo-antigènes tumoraux, qui sont capturés par les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes ou CPA) et sécrétion concomitante de cytokines pro-inflammatoires, signal immunogénique indispensable à la stimulation de la réponse anticancéreuse T-médiée.
- 2e étape : présentation par les cellules dendritiques des antigènes capturés aux molécules du CMH de classe I et de classe II des cellules T, permettant la prolifération et l'activation de réponses T effectives dirigées contre les cellules tumorales (via les T CD8+ cytotoxiques et cellules NK). Cette 2e étape ne peut aboutir qu'en cas d'activation du lymphocyte T en présence de signaux dits de « costimulation » (25). Cette costimulation repose sur la présence à la surface du lymphocyte T de récepteurs accessoires (molécules B7 : CD80 et CD86) qui interagissent avec des ligands situés à la surface des CPA (récepteurs CD28). En l'absence de ce signal, le lymphocyte devient tolérant à l'antigène.
- 3e étape : Les cellules T effectrices activées présentent un tropisme vers le lit tumoral qu'elles infiltrent, lieu de la reconnaissance entre le récepteur cellulaire T (TCR) et l'antigène tumoral présenté par le CMH de classe I, aboutissant à la destruction de la cellule tumorale, qui elle-même conduit à la libération d'antigènes tumoraux, à l'origine d'une amplification de la réponse cellulaire T.

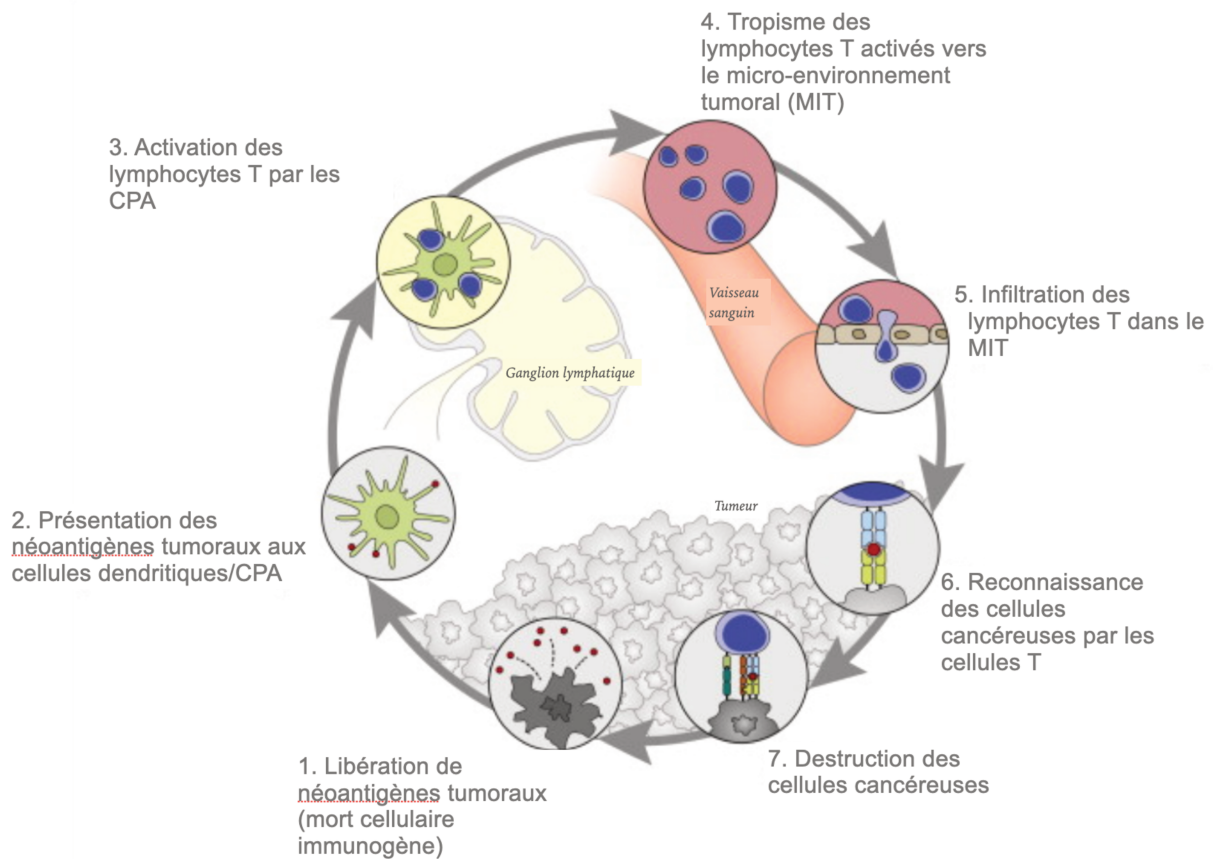


Figure 1. La réponse immunitaire anti-tumorale, d'après Chen et al. Immunity. 2013

CPA : cellule présentatrice d'antigène ; MIT : micro-environnement tumoral

Cette réponse immunitaire est étroitement régulée, permettant la mise en place d'un équilibre entre les cellules T effectrices et T régulatrices (Treg) (26). Ainsi, la 2e étape est régulée via la présence de molécules inhibitrices telles que CTLA-4 ou LAG-3 à la surface des Treg, qui se lient avec leurs ligands respectifs : CD80/CD86 et CMH de classe II, présents à la surface des CPA, inhibant leur activité. La 3e étape quant à elle, est régulée par les molécules co-inhibitrices Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD1/PD-L1) et B7-H4. L'engagement de PD1 à la surface du lymphocyte T effecteur par son ligand PD-L1 ou PD-L2 exprimé par les cellules tumorales ou des cellules immunitaires du micro-environnement tumoral, conduit à son anergie. Ce phénomène, qualifié d'épuisement ou « exhaustion », permet une régulation négative de l'expansion des cellules T effectrices afin de limiter la réponse immune.

Chez les patients atteints de cancer, cette réponse immunitaire est déficiente aux diverses étapes (27). Les antigènes tumoraux peuvent ne pas être détectés, ou bien les cellules dendritiques et cellules T peuvent les considérer comme provenant du soi plutôt qu'étrangers, et en conséquence, n'activent pas les cellules T effectrices. Les cellules tumorales peuvent aussi diminuer l'expression des molécules du CMH de classe I à leur surface (28) ou l'expression d'antigènes tumoraux, mais expriment en revanche des molécules reconnues par les cellules T telles que PD-L1, PD-L2, TIM-3, LAG-3 ou VISTA (29) (**Figure 2**) qui vont les rendre anergiques.

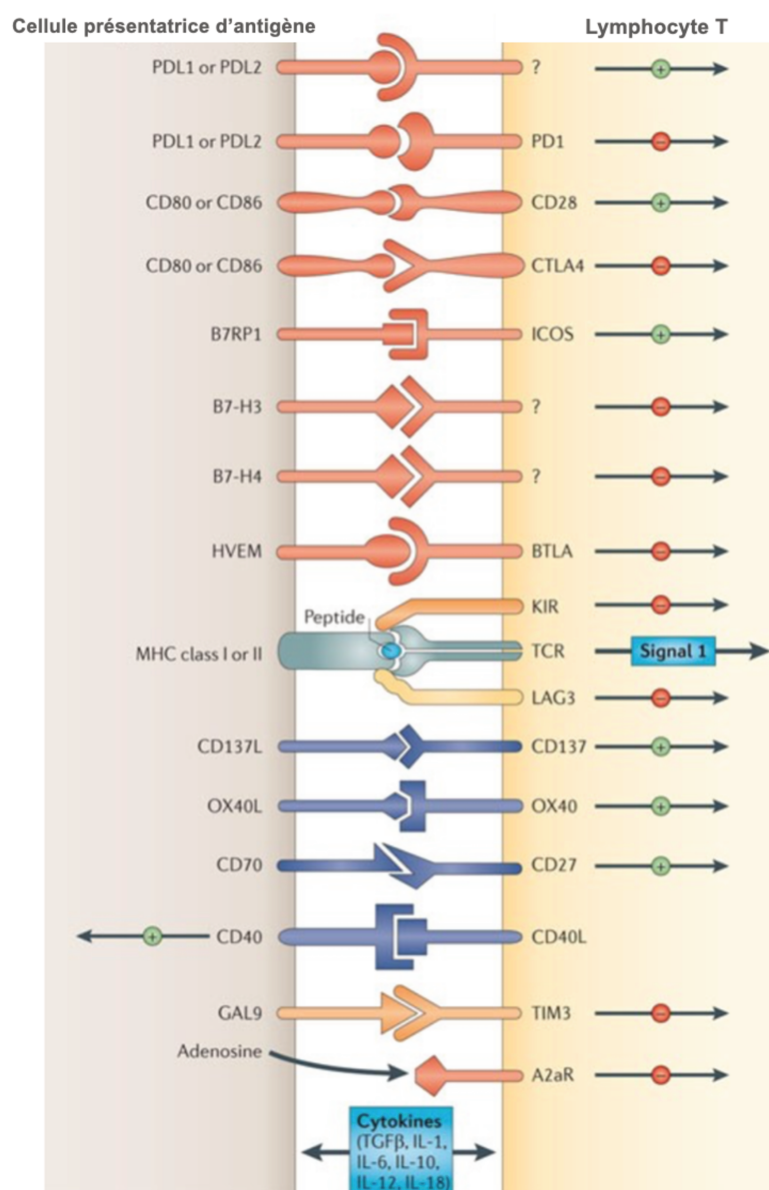


Figure 2. Molécules de costimulation et régulation des réponses cellules T d'après Pardoll et al. Nature Reviews Cancer, 2012.

Le trafic des cellules T vers le lit tumoral ou bien son infiltration peuvent être inhibés via notamment la sécrétion de VEGF (30) ou du récepteur de l'endothéline B (ETBR) par les cellules endothéliales, mais surtout des facteurs du micro-environnement tumoral peuvent inhiber l'activité des cellules T effectrices, via notamment une accumulation locale de cellules T régulatrices, ce qui constitue d'ailleurs un signal de mauvais pronostic dans plusieurs types tumoraux tels que les carcinomes rénaux, mammaires, ovariens, pulmonaires, pancréatiques ou hépatiques (31). On peut observer ainsi au niveau du lit tumoral la libération d'inhibiteurs des cellules T comme l'Arginase ou la Nitrous Oxyde Synthase (NOS) (32), et les cellules tumorales peuvent aussi sécréter de l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) qui consomme le Tryptophane et limite les fonctions cellulaires T (33). L'hypoxie du micro-environnement tumoral peut entraîner la synthèse d'adénosine (34), qui inhibe l'activité des cellules T effectrices, et stimuler la production de CCL28 (26), un facteur chimio-attractant des cellules T régulatrices.

L'immunothérapie anti-tumorale a donc pour objectif d'initier ou de ré-initier cette réponse immunitaire défectueuse, sans pour autant générer des réponses inflammatoires auto-immunes par excès.

Des tentatives de stimulation de la 1^{ère} étape de la réponse immunitaire anti-tumorale ont d'abord consisté en l'administration de vaccins (35). Ainsi, le Sipuleucel T a montré son efficacité dans le traitement des cancers de prostate métastatiques et résistants à la castration (36). Il s'agit d'un vaccin autologue, constitué de cellules dendritiques du patient activées ex vivo par des protéines PA2024 combinant des phosphatases acides prostatiques (PAP) à un facteur de croissance de la lignée granulocytaire et monoculaire (GM-CSF). De même, le Talimogène laherparepvec (T-VEC), associe quant à lui, un virus Herpes Simplex de type 1 atténué (HSV-1) oncolytique au GM-CSF. Administré par voie intra-tumorale, il est indiqué dans le traitement des mélanomes inopérables ou métastatiques (37).

Toutefois, la conception de vaccins comporte plusieurs difficultés, à savoir l'isolement des antigènes tumoraux, mais aussi le choix des adjuvants à leur associer. De plus, la présence de signaux inhibiteurs dans le micro-environnement tumoral pourrait empêcher le développement d'une réponse malgré un afflux d'antigènes (38). La vaccination pourrait donc être une approche d'autant plus intéressante lorsqu'associée à des traitements supprimant ces signaux inhibiteurs (39).

Par ailleurs, une autre manière de stimuler la 1^{ère} étape de la réponse immunitaire antitumorale serait d'associer aux inhibiteurs de check-points, des traitements conventionnels (chimiothérapie, radiothérapie ou thérapie ciblée), puisque ces traitements sont à l'origine de la destruction de cellules tumorales et donc d'une libération d'antigènes tumoraux (40).

A l'inverse, il a été imaginé une manière d'outrepasser cette 1^{ère} étape, en administrant des cellules T autologues modifiées. Il s'agit du principe des CAR T-cells (41), qui sont des cellules T du patient modifiées in vitro avec la présence d'un anticorps dirigé contre un antigène tumoral de surface (typiquement CD19). La reconnaissance des antigènes tumoraux par les cellules dendritiques n'est alors plus nécessaire, et l'afflux massif de cellules T modifiées peut saturer les signaux d'immunosuppression induits par le micro-environnement. Ces CAR T-cells sont ainsi indiqués dans plusieurs pathologies hématologiques, dont le lymphome B diffus à grandes cellules (42).

Sur le même principe, ont été développés des anticorps bi-spécifiques (43), reconnaissant à la fois le TCR et un antigène présent à la surface des cellules tumorales tels que le PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen) exprimé par les cellules tumorales prostatiques (44) ou la protéine DLL3 (Delta-like 3) exprimée par les cellules de carcinome bronchique à petites cellules (45).

Nous allons maintenant nous concentrer sur les inhibiteurs du point de contrôle, dont l'action vise à restaurer les 2^e et 3^e étapes de la réponse anti-tumorale, en levant l'inhibition du système immunitaire.

Ainsi, stimuler l'activation des cellules T effectrices constitue l'objectif premier des anticorps anti-CTLA-4 tels que l'Ipilimumab (46). Ces anticorps bloquent l'interaction entre le signal inhibiteur des cellules T (CTLA-4) et ses ligands CD80 et CD86, ce qui rétablit une expansion des réponses cellulaires T avec la production de cellules T anti-tumorales spécifiques, mais aussi de lymphocytes T auto-réactifs. Ce manque de sélectivité dans l'expansion cellulaire T serait à l'origine des toxicités auto-immunes observées chez les patients traités par Ipilimumab (47).

Enfin, inhiber les signaux négatifs du micro-environnement constitue une autre stratégie intéressante pour restaurer la réponse anti-tumorale, et parmi ces signaux on a pu identifier notamment le PD-L1 (48), exprimé par les cellules tumorales ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. La liaison de PD-L1 au PD1 exprimé par les cellules T effectrices activées entraîne un recrutement de la phosphatase SHP-2 qui inactive la cascade de signalisation PI3 kinase, inhibant la destruction des cellules tumorales (49). Le blocage de l'interaction entre PD-L1 et PD1 permettrait ainsi de restaurer les fonctions des cellules T effectrices (50).

Par la suite, il a été imaginé d'associer des immunothérapies ciblant différentes étapes de la réponse immunitaire anti-tumorale (51). En effet, les inhibiteurs de check-point restent inefficaces chez beaucoup de patients, suggérant un défaut à d'autres niveaux de la réponse anti-tumorale. Des associations de traitements anti-CTLA-4 et anti-PD(L)1 ont ainsi déjà montré leur efficacité chez des patients atteints de mélanomes (52) ou de carcinomes rénaux à cellules claires (53). D'autres combinaisons d'immunothérapies peuvent être envisagées (54), avec la vaccination comme évoqué précédemment, ou bien avec des trai-

tements facilitant le trafic des cellules T et leur infiltration du lit tumoral tels que les anti-VEGF (55) ou les inhibiteurs de BRAF (56). L'association d'un anti-PD(L)1 (Pembrolizumab ou Avelumab) à un anti-VEGF (Axitinib) a ainsi montré son efficacité en 1ère ligne chez les patients atteints de carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques (57 - 58).

2) Indications

Les indications des inhibiteurs de checkpoint sont nombreuses (**cf Annexe 1**), reflétant le spectre d'activité large de ces traitements (59). Toutefois, on remarque que cette activité concerne davantage les tumeurs présentant une charge mutationnelle élevée (60). Une charge mutationnelle élevée est souvent associée à une exposition à des carcinogènes environnementaux, tels que le tabagisme (61) ou les rayonnements ultraviolets (62). Par ailleurs, des altérations des gènes associés au système de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA mismatch repair ou MMR) tels que MSH2, MSH6, MLH1 et PMS2, résultent en une instabilité microsatellitaire (phénotype MSI) et sont associés à une charge mutationnelle élevée (63). Il en est de même des altérations des gènes des ADN polymérases (POLE/POLD1). La charge mutationnelle constitue ainsi un biomarqueur prédictif de réponse aux inhibiteurs de checkpoint plus fiable que le taux de PD-L1, sur lequel repose en partie la prescription des inhibiteurs de checkpoint, alors même que certains patients répondent à l'immunothérapie bien que leurs cellules tumorales présentent un marquage PD-L1 faible (64). D'autres biomarqueurs prédictifs de réponse ont été étudiés, tels que la composition du micro-environnement tumoral, notamment une importante infiltration en lymphocytes T CD8+ (65) ou le caractère monoclonal du TCR des lymphocytes (66). Enfin, l'analyse des paramètres sanguins de patients traités par immunothérapie n'a pas permis d'isoler de biomarqueur associé de manière significative à une réponse clinique (67).

3) Immunotoxicités

Les inhibiteurs de checkpoints, en restaurant les fonctions des lymphocytes T, entraînent de nouveaux effets indésirables, non observés sous traitement anticancéreux classique, que l'on nomme IRAEs (pour Immune Related Adverse Events), qui touchent entre 30 à 90% des patients selon le protocole et la molécule utilisée (17).

En effet, les rôles de CTLA-4 et PD1 ont d'abord été décrits dans des modèles murins : des tableaux de lymphoprolifération, myocardite et pancréatite sont observés chez les souris CTLA-4 Knock-Out (KO) (68), tandis que les souris PD1 KO présentent des tableaux d'arthrites et de glomérulonéphrites « lupus-like » (69), pneumopathie et myocardite (70 - 71) ou diabète de type 1 (72). Chez l'homme, des polymorphismes nucléotidiques du gène PDCD1, à l'origine d'une perte d'expression de PD1, sont retrouvés chez les patients atteints de maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, diabète de type 1, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux systémique) (73). De même, de nombreuses études évoquent un lien entre des polymorphismes de CTLA-4 et le développement d'une auto-immunité (74).

Ainsi, la réponse immunitaire est finement régulée, établissant un équilibre entre un excès de stimulation pouvant conduire au développement de pathologies auto-immunes, et un excès d'inhibition laissant la place à la prolifération des cellules cancéreuses (75).

En outre, auto-immunité et cancer semblent étroitement liés, comme en atteste la forte prévalence de pathologies auto-immunes chez les patients atteints de cancer du poumon (76). L'auto-immunité pourrait être un témoin de la réponse anti tumorale, si l'on prend pour exemple les myosites associées aux anti-TIF1- γ , fortement associées au cancer. Le mécanisme physiopathologique avancé serait que les néo-antigènes tumoraux, reconnus par le système immunitaire comme du non soi, entraîneraient une réaction immunologique

croisée avec le TIF1- γ présent à l'état physiologique au niveau des tissus sains, entraînant le développement d'une myosite, avant même que le cancer ne soit détecté (77).

Ces IRAEs peuvent concerner indifféremment tous les organes, bien que les toxicités cutanées, endocriniennes et digestives soient les plus fréquemment observées (cf **figure 3**). Initialement, leur prise en charge se basait sur les algorithmes de prise en charge des maladies auto-immunes et inflammatoires classiques, mais des différences ont été observées, notamment sur le plan histologique, suggérant une physiopathologie propre et donc, nécessitant une prise en charge spécifique (78).

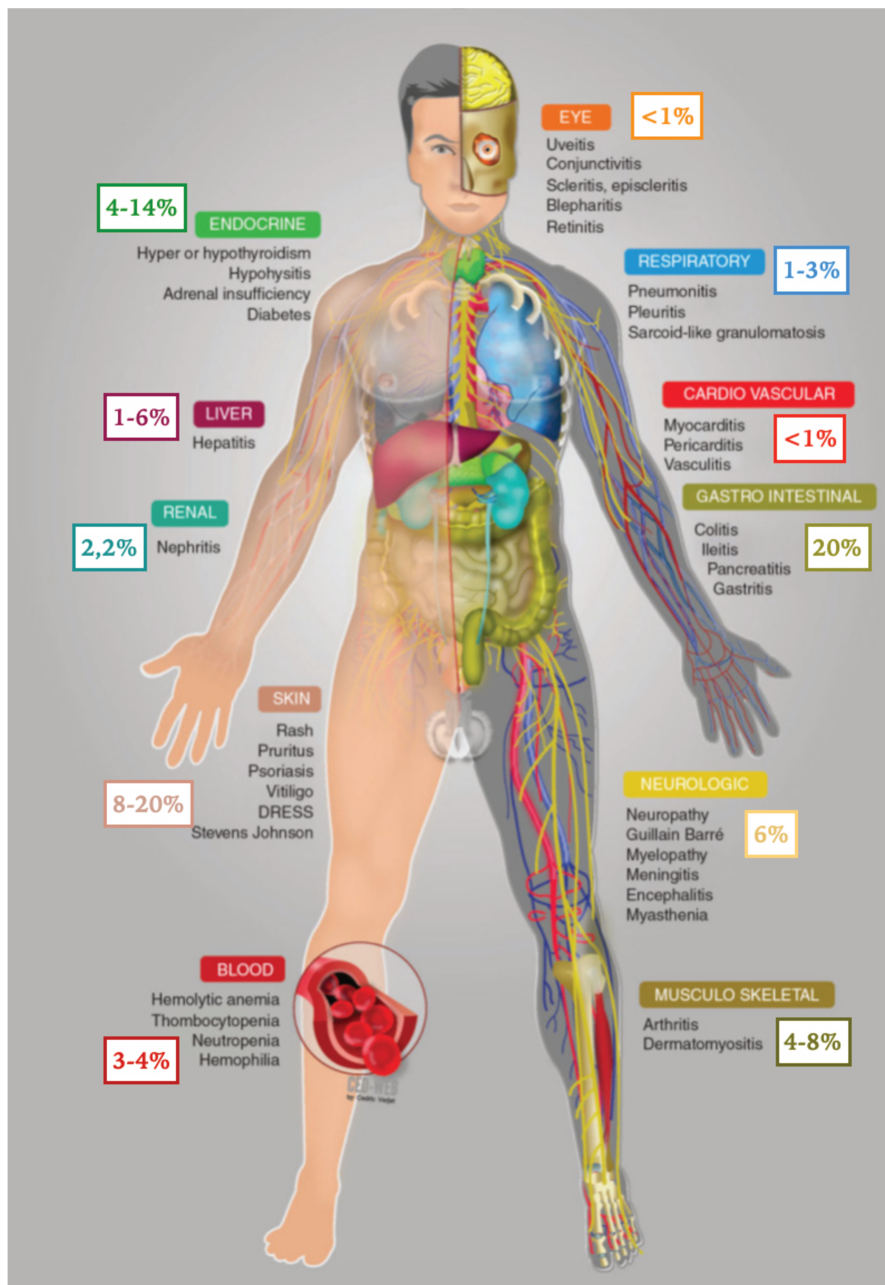


Figure 3. Spectre de toxicité des ICP, d'après Champiat et al. Ann Oncol. 2016 et Ramos-Casals et al. Nat Rev Dis Primers. 2020

Les mécanismes supposés comme étant à l'origine des IRAEs sont les suivants (79):

- une activité accrue de l'activité T cytotoxique contre des antigènes présents à la fois à la surface des cellules tumorales et des tissus sains (atteinte myocardique, vitiligo) (80 - 81);

- une augmentation du taux d'anticorps préexistants (atteinte thyroïdienne) (82) ou des cytokines pro-inflammatoires (atteinte digestive) (83);
- une inflammation induite par une activation excessive du complément, secondaire à la liaison entre l'ICI et l'immune checkpoint exprimé par le tissu sain (liaison anti-CTLA-4/CTLA-4 observée dans l'atteinte hypophysaire) (84).

Bien que la survenue de ces irAEs reste imprévisible, des travaux se multiplient afin d'identifier des facteurs prédictifs (85). Il est bien établi que l'association d'immunothérapies telle que la bi-thérapie anti-CTLA-4/anti-PD1 entraîne un risque accru de toxicité. Par ailleurs, il a été suggéré le rôle d'une susceptibilité génétique (86). Des polymorphismes de certains gènes, comme ceux du système HLA ou ceux codant PD1/PD-L1 et CTLA-4, de même que la présence de certaines mutations spécifiques dans les cellules tumorales, seraient associés au développement d'irAEs. Enfin, certains phénotypes sembleraient prédisposants : les hommes seraient ainsi plus à risque que les femmes (87); un IMC élevé constituerait également un facteur de risque d'irAE de grade III (88). Ces données restent toutefois controversées, basées sur des études rétrospectives aux résultats discordants.

Sur le plan biologique, une lymphopénie B, une expansion périphérique du TCR ou une augmentation préalable du taux d'IL-17 ont été évoquées comme biomarqueurs prédictifs de toxicité (89). De même, la présence de certains auto-anticorps permettrait d'anticiper la survenue de toxicités spécifiques : anti-mAChR et myosite, anti-thyroidiens et thyroïdite, anti-BP180 et toxicités cutanées, facteurs anti-nucléaires et colite, anti-CD74 et pneumotoxicité, anti-GNAL, anti-ITM2B et hypophysites (85). L'environnement cytokinique pourrait lui aussi être prédictif d'irAEs (90). Certains travaux mettent en avant l'importance de la composition du microbiote dans la survenue de colites (91). Ces différents éléments ne sont pas encore validés pour être utilisés en pratique.

Le principal facteur de risque clinique reste la présence d'une maladie auto-immune ou inflammatoire préexistante, entraînant également un risque de survenue plus précoce de ces irAEs (19). Initialement, tout patient ayant un terrain immunologique particulier était exclu des essais thérapeutiques comportant de l'immunothérapie, ainsi les études évaluant leur évolution sous traitement restent peu nombreux. Toutefois, il a été montré que bien qu'il y ait un risque majoré de toxicité, le traitement par inhibiteurs de checkpoints ne devait être que rarement interrompu, et le recours à une corticothérapie restait rare (92 - 93). Ces travaux restent rares dans la littérature, concernant de faibles cohortes, composées de pathologies systémiques diverses (**Annexe 2**). Danlos et al ont ainsi décrit l'évolution de 45 patients atteints de maladies auto-immunes (MAI) ou rhumatismes inflammatoires chroniques traités par ICP : 20 patients (44.4%) ont présenté un IRAE de tout grade, qui chez 11 patients étaient en lien avec un flare-up de leur MAI (19). Une autre étude de Tison et al présentait les résultats de 112 patients, avec un taux d'IRAE et/ou flare-up de 71% (20). Enfin, une étude du Canadian Research Group of Rheumatology rapporte un risque évalué à 52% d'exacerbation d'une pathologie auto-immune préexistante suite à l'introduction d'une immunothérapie (94). Néanmoins, toutes ces études concluent à une efficacité conservée des ICP chez ces patients comparativement au reste de la population générale, et à une immunotoxicité modérée ne devant pas restreindre leur prescription dans cette population.

III - Sclérodermie systémique

1) Épidémiologie et tableau clinique

Du grec « sclero » signifiant dur et « derme » la peau, la sclérodermie est une maladie rare, dont la prévalence en France n'excède pas 15,8 pour 10000 habitants (95). Son origine est inconnue mais repose sur un mécanisme auto-immun. Elle affecte donc la peau en premier lieu, avec plusieurs types d'atteintes possibles : phénomène de Raynaud, infiltration cutanée, calcinose, ulcérations digitales, télangiectasies. Mais au-delà de cette atteinte cutanée, la sclérodermie peut toucher tous les organes, selon une sévérité variable d'un patient à l'autre : atteinte articulaire, musculaire, digestive, HTAP, cardiopathie, pneumopathie interstitielle diffuse (PID), crise rénale sclérodermique.

On distingue trois grands types de sclérodermie (96):

- systémique cutanée limitée, où l'infiltration cutanée, apparaissant parfois plusieurs années après le syndrome de Raynaud, reste restreinte en deçà des coudes et des genoux et peut toucher le visage ; l'hypertension pulmonaire et l'atteinte du tractus digestif sont fréquentes et cette forme est préférentiellement associée aux anticorps anti-centromères.
- systémique cutanée diffuse, où l'infiltration cutanée remonte au-delà des coudes et des genoux et peut atteindre le tronc ; cette forme est quant à elle, préférentiellement associée aux anticorps anti-Scl70 et comporte davantage de PID.
- sine scleroderma, dont le tableau clinique peut comporter toutes les atteintes d'organe typiques d'une sclérodermie, excepté l'atteinte cutanée.

La sclérodermie systémique prédomine chez la femme, avec un sex ratio estimé à 1/6. Elle débute en moyenne entre 45 et 65 ans (97). Ces données épidémiologiques s'expliqueraient par des polymorphismes au niveau de gènes codant pour des cytokines, des récepteurs de cytokines et des protéines extracellulaires. Il y aurait enfin un terrain HLA prédisposant, ainsi que des facteurs environnementaux tels que des virus, des expositions à certains médicaments, au polychlorure de vinyle ou bien à la silice (98).

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments, guidés par les critères ACR EULAR (99). Les examens complémentaires réalisés au diagnostic comportent une capillaroscopie periunguéeale, à la recherche de mégacapillaires, et un dosage des anticorps anti-nucléaires (positifs dans 90% des cas) avec certaines spécificités, fréquentes : anti-centromères, anti-Scl70, anti-RNA pol III, d'autres plus rares, mais parfois sans spécificité retrouvée (20 à 30% des cas). Le bilan initial est complété par la recherche systématique d'une complication viscérale (échographie cardiaque, explorations fonctionnelles respiratoires, scanner thoracique à la recherche d'une PID). La maladie est généralement évolutive dans les premières années, et son pronostic est très variable, dépendant principalement des atteintes d'organes.

Les traitements sont essentiellement symptomatiques, avec dans certains cas recours à une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur, notamment en cas de PID.

Il existe un sur-risque de mortalité dans la SSc, avec un HR à 3.5 (100). Cette surmortalité est liée à la SSc dans 55% des cas (35% en lien avec une PID, 26% secondaires à une HTAP et 26% à une origine cardiaque). Parmi les causes de mortalité non reliées à la SSc, on retrouve des causes infectieuses (33%), avant les cancers (31%) et maladies cardiovasculaires (29%) (23,101).

2) Physiopathologie

La physiopathologie de la sclérodermie systémique est complexe. Elle repose ainsi sur une anomalie de la microvascularisation artérielle et une activation anormale du système immunitaire, conduisant au développement d'une fibrose d'aggravation progressive (98).

La vasculopathie se manifeste par l'apparition d'écarts entre les cellules endothéliales, aboutissant à une perte d'étanchéité du tissu endothélial. On observe de manière concomitante une infiltration péri vasculaire par des cellules immunitaires mononucléées, ce qui conduit à une oblitération des petits vaisseaux. Cette raréfaction capillaire entraîne une élévation du taux sérique de VEGF, secondaire à l'hypoxie induite (102).

L'analyse de l'infiltrat constituant les lésions d'une sclérodermie débutante montre la présence de cellules T CD4⁺ de type Th2, macrophages, mastocytes mais aussi des cellules B sécrétant de l'IL-6, du TGF β et des auto-anticorps (103).

Les fibroblastes, activés par le TGF β et l'endothéline 1, se différencient en myofibroblastes, et produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) via le système membranaire NADPH oxydase. Ces ROS sont à l'origine d'un stress oxydatif, induisent des dommages de l'ADN et libèrent des médiateurs profibrosants (104). Il s'ajoute un défaut de vasculogénèse reposant à la fois sur une angiogénèse défectueuse et un angiostaltisme, secondaires à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires de type TNF α (105).

Les cellules endothéliales seraient ainsi les premières cellules concernées par la sclérodermie, poussées vers l'apoptose, ne pouvant ni proliférer ni se différencier (106). En conséquence, on observe un épaississement progressif de la paroi vasculaire via une prolifération des cellules musculaires lisses contenues dans la paroi des petits vaisseaux. Cet

épaississement exacerbe l'hypoxie en situation de stress tel que le froid, comme en atteste le phénomène de Raynaud, premier symptôme de la maladie (107).

Tant l'immunité humorale, conférant le caractère autoimmun, que l'immunité cellulaire sont donc impliquées dans la sclérodermie (108). Les lymphocytes T produisent ainsi des cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrosantes, tandis que les lymphocytes T régulateurs sont altérés (109).

Enfin, en lien direct avec le sujet de cette thèse, certaines études ont observé un taux élevé de CTLA-4 à la surface des lymphocytes T auxiliaires (T helper ou Th) et un taux faible de PD1 à la surface des lymphocytes T, suggérant un défaut dans la régulation du système immunitaire, propice au développement de la SSc (110).

De même, une étude montre un faible taux d'expression du CTLA-4 à la surface du lymphocyte T CD4 et un faible taux d'expression du PD1 à la surface des lymphocytes T CD4 et CD8 chez des patients exposés à la silice, les rendant susceptibles au développement de pathologies auto-immunes, dont la SSc (111).

A l'inverse, une étude rapporte une forte expression de PD1 et PDL-2 par les macrophages, lymphocytes T et B au cours de la SSc (112), à l'instar d'autres maladies auto-immunes ou inflammatoires (113-114). L'interaction PD1/PDL-2 stimulerait la production d'IL-10 par les lymphocytes B. Leur niveau d'expression serait notamment corrélé à la sévérité de la maladie.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que le taux de VEGF circulant, qui est donc augmenté dans la sclérodermie, augmente l'expression de PD1 à la surface des cellules tumorales, ce qui intuitivement pourrait prédire une bonne réponse aux ICP chez les patients atteints de SSc (115).

3) Sclérodémie et cancer

L'incidence des cancers chez les patients atteints de sclérodémie systémique apparaît plus élevée que dans le reste de la population générale (116), avec un risque relatif estimé à 1.75, représentant la 3e cause de mortalité chez ces patients, après l'atteinte pulmonaire interstitielle et l'hypertension pulmonaire (117). Il s'agirait préférentiellement de cancers bronchiques et de maladies du sang (118), et concernerait davantage les femmes de 58 ans en moyenne, présentant une forme cutanée diffuse de sclérodémie systémique (119).

Plusieurs causes sont avancées pour expliquer cette association :

- concernant les carcinomes bronchiques, l'inflammation locale chronique (120) et la fibrose pulmonaire (121) entraîneraient une altération du drainage lymphatique, avec séquestration secondaire de carcinogènes ;
- concernant les carcinomes mammaires, ils seraient plus nombreux chez ces patientes compte tenu d'un dérèglement hormonal (prolactinémie élevée (122) et diminution du taux de DHEA (123)) ou bien d'une iatrogénie, secondaires à la prescription d'inhibiteurs calciques (124 - 125). En outre, on retrouve un taux élevé de E-sélectine chez les patients atteints de SSc, reflet d'une activation des cellules endothéliales qui pourrait favoriser l'oncogénèse, et c'est ainsi qu'un taux élevé de E-sélectine constitue également un facteur de mauvais pronostic chez des patientes atteintes de cancer du sein (126) ;
- concernant les carcinomes oesophagiens, l'atteinte oesophagienne avec reflux entraînerait le développement d'un méga-oesophage de Barrett puis d'une dysplasie (127);

- tant les tumeurs vésicales que les dysplasies cervicales seraient plus fréquentes du fait de l'usage de cyclophosphamide et ce, de manière dose dépendante (128) ;
- enfin, il a été décrit une association entre maladies auto-immunes dont la sclérodermie et lymphomes (129), et certaines études font état d'un lien entre sclérodermie et sarcomes sans que celui-ci ait pu être statistiquement établi (130).

En particulier, on constate une fréquence particulièrement élevée de cancers dans les formes associées aux anticorps anti-RNA polymérase III (131), ce qui conduit à plusieurs hypothèses.

La 1^{ère} justifierait cette association par la présence d'un dysfonctionnement du système immunitaire à la fois pro-oncogène et pourvoyeur d'auto-immunité, et ce dysfonctionnement serait plus prégnant dans les formes associées aux anti-RNA Pol III (132).

Une seconde hypothèse serait que le cancer en lui-même serait à l'origine du développement de sclérodermies avec anti RNA Pol III, via la présence de mutations faux sens dans les gènes POLR3A (133).

Enfin, certains mettent en avant le caractère oncogénique des traitements immunosuppresseurs ou des thérapies ciblées, d'autant plus prescrits dans les formes avec anti RNA Pol III puisque celles-ci sont à l'origine de tableaux cliniques plus sévères (134).

Ainsi, les patients atteints de SSc présentent un sur-risque de pathologie cancéreuse, et pourraient bénéficier d'un traitement par inhibiteur du point de contrôle. Or, aucune étude dans la littérature ne s'est concentrée spécifiquement sur la tolérance et le profil de réponse des patients porteurs de SSc traités par ICP.

C'est pourquoi l'objectif de cette étude observationnelle nationale de phase IV était d'évaluer la tolérance, tant sur le plan du risque d'exacerbation de la SSc que sur le risque d'autres irAE, ainsi que l'efficacité des ICP dans cette population particulière.

IV - Introduction

Tumor escape from the immunosurveillance system involves immune checkpoints such as cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4), programmed death 1 (PD1) and its ligand PD-L1 (135). Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) revigorate T-cell immunity against tumor cells and can produce lasting antitumor responses, with a generally favorable safety profile compared with chemotherapy (16). Nevertheless, by restoring the T-cell response, ICIs can generate immune-related adverse events (irAEs). Monotherapy with anti-PD1 is associated with grade I-II and grade III-IV irAEs in 40%-50% and 5%-8% of treated patients, respectively (17). These irAEs are more frequent in patients with pre-existing inflammatory or autoimmune diseases (19). The onset of irAEs is also earlier in patients with pre-existing autoimmune disease. However, as patients with a medical history of autoimmune disease are generally excluded from clinical trials, data regarding the safety of ICIs in this patient population remain scarce.

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease that is associated with cancer (22), including non-small cell lung cancer (NSCLC) (130). Studies have suggested that anti-RNA polymerase III autoantibodies, which are specific for SSc, may be associated with cancer (21). Cancer is the third cause of mortality in patients with SSc, after SSc-related deaths and infections (23). Recently, we found that paraneoplastic syndromes tended to worsen or be revealed by anti-PD1 or anti-PD-L1 immunotherapies (136). However, the safety and efficacy of ICIs in cancer patients with pre-existing SSc remain unknown. To this end, the SCLERONCO-01 study was designed. This post-marketed phase IV study was an observational phase IV study aimed to evaluate the safety and efficacy of anti-PD1 or PD-L1 in cancer patients with pre-existing SSc.

V - Patients and methods

1) Patients

This was an observational, phase IV, post-market surveillance study conducted in France from November 1, 2019 to January 1, 2021. This study was a non-interventional observational trial in a routine care setting. Inclusion criteria age of 18 years or older with confirmed pre-existing SSc treated with anti-PD1 or anti-PD-L1 immunotherapy for cancer. SSc was diagnosed according to the ACR/EULAR and/or Leroy's classification system (137). Patients were recruited from the national registry REISAMIC, a nationwide pharmacovigilance registry (CNIL number 2098694v0), and through a call for submissions via the French academic societies : Société Nationale Française de Médecine Interne, Club Rhumatisme et Inflammation and Groupe Français de Recherche sur la Sclérodermie. Clinical and biological data, including demographic characteristics, pre-existing symptoms of SSc, SSc treatments, patient's cancer characteristics such as previous anticancer treatments, characteristics of ICI therapy, and safety and efficacy outcomes, were retrospectively collected, with agreement of patients and according to good clinical practice of clinical research.

2) Outcomes and treatment responses

The ICI therapy, occurrence and severity of irAEs, and outcome and severity of SSc based on clinical symptoms and biological abnormalities were recorded for each patient. An increase in SSc symptoms after ICI initiation was defined as a flare-up of SSc. The severity of adverse events was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 5.0). The efficacy of ICI was assessed according to the best overall response (BOR), defined as the best response across all time-point responses. The best antitumor response included complete or partial responses during anti-PD(L)1 treat-

ment. Tumour responses were determined by the treating physician according to the ir-RECIST 1.1 criteria (138).

3) Statistical analysis

Overall survival (OS) was calculated from the date of ICI initiation until the date of death from any cause. Progression-free survival (PFS) was defined as the time from ICI initiation to disease progression or death from any cause. OS and PFS were computed using Kaplan-Meier estimates with two-sided 95% confidence intervals (CIs). The cutoff date for analysis was January 1, 2021. Patient follow-up was defined as the time between the first ICI infusion and the last available visit recorded in the medical file by the attending physician. Data are presented as the median or mean (interquartile range, IQR), depending on the value investigated. All patients provided verbal informed consent to participate in the study. The REISAMIC registry was approved by the Institutional Review Board of Gustave Roussy, and by the French Data Protection Commission (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, Paris, France ; reference number 2098694v0).

VI - Results

1) Patients and cancer characteristics

Overall, 17 patients (ten women and seven men) with a median [IQR] age of 59 [34-82] years were included in the study (**Table 1, Figure 5**).

Table 1 : Characteristics of cancer and pre-existing ScS	
Features	ScS patients (n = 17)
Patient characteristics	
Age, median (range)	59 (34-82)
Males (%)	7 (41%)
Cancer diagnosis	
Type of cancer	
Lung carcinoma, n (%)	13 (77%)
Head and neck carcinoma, n (%)	2 (12%)
Dubreuilh melanoma, n (%)	1 (6%)
Colorectal carcinoma, n (%)	1 (6%)
TNM stage	
IV, n (%)	14 (82%)
Other stages, n (%)	3 (18%)
Previous courses of treatment	
Chemotherapy, n (%)	6 (35%)
Radio-chemotherapy, n (%)	6 (35%)
Pre-existing ScS	
Limited scleroderma, n (%)	8 (47%)
Diffuse scleroderma, n (%)	9 (53%)
ScS antibodies	
Anti-nuclear antibody, n (%)	14 (82%)
- Anti-Scl70, n (%)	7 (41%)
- Anti-centromere, n (%)	3 (18%)
- Anti-SSA, n (%)	2 (12%)
- Anti-RNA pol III, n (%)	2 (12%)
- Aspecific, n (%)	3 (18%)
None, n (%)	3 (18%)
Symptoms of ScS at baseline	
Raynaud, n (%)	14 (82%)
Skin, n (%)	12 (71%)
Digestive tract, n (%)	10 (59%)
Rheumatic, n (%)	5 (29%)
Lung, n (%)	5 (29%)
Digital ulcers, n (%)	3 (18%)
Pulmonary hypertension, n (%)	2 (12%)
Kidney, n (%)	0
Delay between the diagnosis of ScS and cancer (years), median (range)	
Previous immunomodulatory drugs for ScS	
Corticosteroids, n (%)	6 (35%)
Immunosuppressive drugs, n (%)	6 (35%)

The primary tumor type was NSCLC (n=13; 77%), head and neck carcinoma (n=2; 12%), Dubreuilh melanoma (n=1; 6%) and colorectal carcinoma (n=1; 6%). The Tumor Node Metastasis stage was stage IV in 14 patients (82%). Previous anticancer treatments included chemotherapy (n=6; 35%) or radio-chemotherapy (n=6; 35%). ICI was the first-line anticancer treatment in 5 (29%) patients. Fifteen patients received an anti-PD1 antibody, nivolumab (n=8; 47%), or pembrolizumab (n=7; 41%) and two patients (12%) were treated with the anti-PDL-1 antibody (durvalumab) (**Table 2**).

Table 2 : Treatments of ScS patients	
Features	ScS patients (n = 17)
ICIs	
Nivolumab, n (%)	8 (47%)
Pembrolizumab, n (%)	7 (41%)
Durvalumab, n (%)	2 (12%)

2) Patients and scleroderma characteristics

Eight patients had limited cutaneous systemic scleroderma (Lc SSc) (47%) and nine had diffuse cutaneous systemic scleroderma (Dc SSc) (53%) (**Table 1**). Most patients had positive antinuclear autoantibodies (ANAs) at a dilution of 1:160 (n=14; 82%). When ANAs were positive, specificity was found for anti-Scl70 (n=7; 41%), anti-centromere (n=3; 18%) or anti-SSA antibodies (n=2; 12%). Two patients had anti-RNA pol III antibodies (n=2; 12%). Three patients had a negative autoantibody screening result and were considered to have seronegative SSc (n=3; 18%). The median [range] time between the diagnosis of SSc and cancer was 3.7 [0-30] years.

Scleroderma symptoms at baseline (i.e., before starting ICI) were Raynaud's phenomenon (n=14; 82%), cutaneous symptoms (n=12; 71%), rheumatic involvement (n=5 ; 29%), digestive symptoms (n=10; 59%) or interstitial lung disease (n=5; 29%) and pulmonary hy-

pertension (n=2; 12%). Before starting ICI, patients were previously treated for SSc with corticosteroids (n=6; 35%) or immunosuppressive drugs (n=6; 35%). Immunosuppressive drugs included mycophenolate mofetil (n=4; 24%), methotrexate (n=2; 12%), leflunomide (n=1; 6%), cyclosporine (n=1; 6%), azathioprine (n=3 ; 18%) or cyclophosphamide (n=2; 12%) and some patients had taken several immunosuppressive drugs. All patients were considered to have quiescent or inactive disease, without any corticosteroid treatment nor immunosuppressive drug, at the time of ICI initiation.

3) ICI safety and efficacy profiles

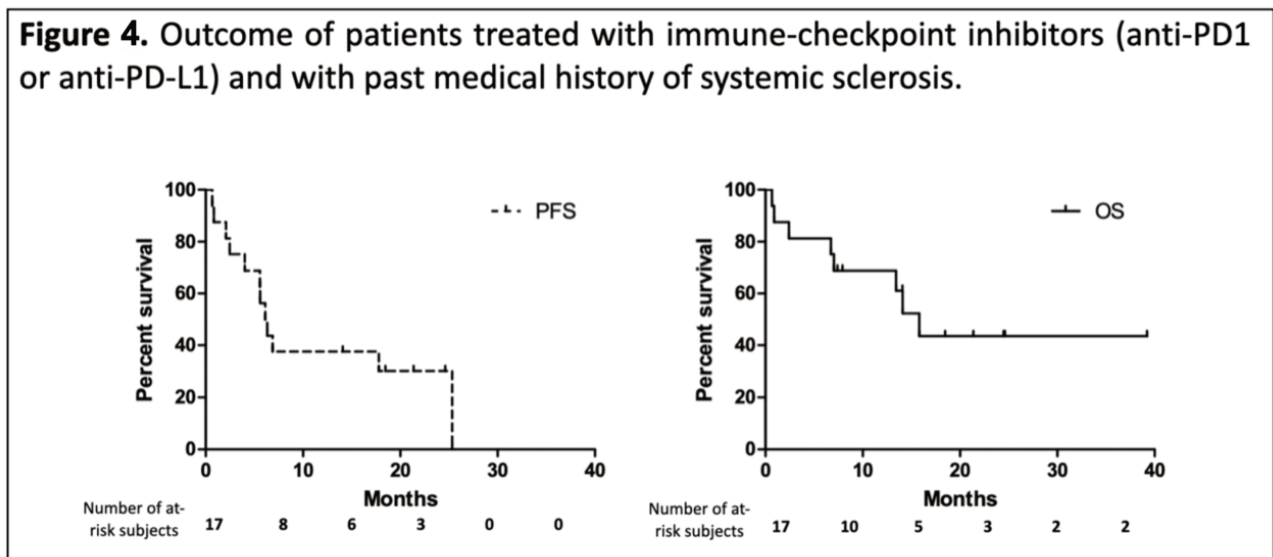
Ten of 17 patients (59%) developed an irAE after ICI, which was mild to moderate (grade I-II) in nine patients (53%) and severe (grade III-IV) in one patient (6%) (**Table 3**).

Features	ScS patients (n = 17)
IrAEs	
Patients with IrAE, n (%)	10 (59%)
- Lung, n (%)	2 (12%)
- Skin, n (%)	2 (12%)
- Endocrinologic, n (%)	3 (18%)
- Digestive, n (%)	3 (18%)
- Rheumatic, n (%)	4 (24%)
CTCAE grade I, n (%)	5 (29%)
CTCAE grade II, n (%)	6 (35%)
CTCAE grade III, n (%)	0
CTCAE grade IV, n (%)	1 (6%)
ScS	
Flare of ScS, n (%)	4 (24%)
CTCAE grade III, n (%)	3 (18%)
CTCAE grade IV, n (%)	1 (6%)
Improvement of ScS, n (%)	1 (6%)
New symptoms, n(%)	1 (6%)
Treatment of the flare	
- Corticosteroids, n (%)	3 (18%)
- Immunosuppressive drugs, n (%)	3 (18%)
Survival and death	
Survival at last follow-up, n (%)	9 (53%)
Best response with ICP	
- Complete response, n (%)	0
- Partial response, n (%)	7 (41%)
- Stable disease, n (%)	3 (18%)
- Progressive disease, n (%)	7 (41%)
Death, n (%)	
- Due to cancer progression, n (%)	8 (47%)
- Due to irAE, n (%)	0
- Due to unknown causes, n (%)	0

The sites of irAEs were the lungs, (n=2; 12%), skin (n=2; 12%), digestive tract (n=3; 18%), musculoskeletal system (n=4; 24%) and endocrine system (n=3; 18%). irAEs occurred within a delay of 3 [1-8] months. Some patients cumulated two or more irAEs. The patient with severe irAE developed grade IV autoimmune diabetes. None of the patients died because of irAEs. According to the guidelines, endocrinologic irAEs didn't require corticosteroid therapy. Among all the irAEs, only three patients received an oral corticosteroid therapy: two patients for inflammatory polyarthralgia, and the third patient for the association of irAEs and flare-up (arthritis, fever, interstitial lung disease) with a good safety and efficacy.

Data related to efficacy responses for tumor evaluation were available for all patients. Seven patients (41%) had a partial antitumor response, three (18%) had stable disease, and the remaining seven had progressive disease (41%).

The median of OS was 15.8 (95% CI: 7,3-not reached) months. The median of PFS was 6.2 (95% CI: 3.2-not reached) months (**Figure 4**).



The median follow-up of patients after ICI initiation was 12 (range, 2-38) months. At the last follow-up, eight patients (47%) died because of cancer progression. At the last follow-up, no deaths were related to adverse events or immunotherapy.

4) Outcomes of SSc after ICI initiation

Overall, four of the 17 patients (24%) had a flare-up of scleroderma after ICI initiation (**Table 3**). Three patients (18%) had a grade III flare-up and one (6%) had a grade IV flare-up. Three patients with grade III flare-up experienced worsening of their pre-existing cutaneous symptoms (n=2; 12%) or pre-existing pneumonitis (n=1; 6%). One patient had a grade IV flare-up and developed new scleroderma organ symptoms with renal scleroderma crisis after six infusions of ICI, requiring intravenous boluses of cyclophosphamide (**Figure 5**). It is of note that the patient didn't receive any corticosteroid treatment, which is a well-known risk factor for scleroderma renal crisis (139). One patient presented with an improvement in his skin symptoms after initiating ICI treatment (6%). Twelve other patients (76%) had stable SSc symptoms after ICI initiation until the last follow-up.

Scleroderma flares-up occurred in patients with all types of serum SSc autoantibodies (anti-RNA pol III, n=2; anti-Scl70, n=1; antinuclear antibodies without specificity, n=1). Two patients had anti-RNA pol III autoantibodies and presented with significant worsening of their scleroderma symptoms (grade III or IV) after immunotherapy. One is the scleroderma renal crisis already described, whereas the other presented a worsening of his cutaneous symptoms with digital ulcers requiring prednisone and methotrexate.

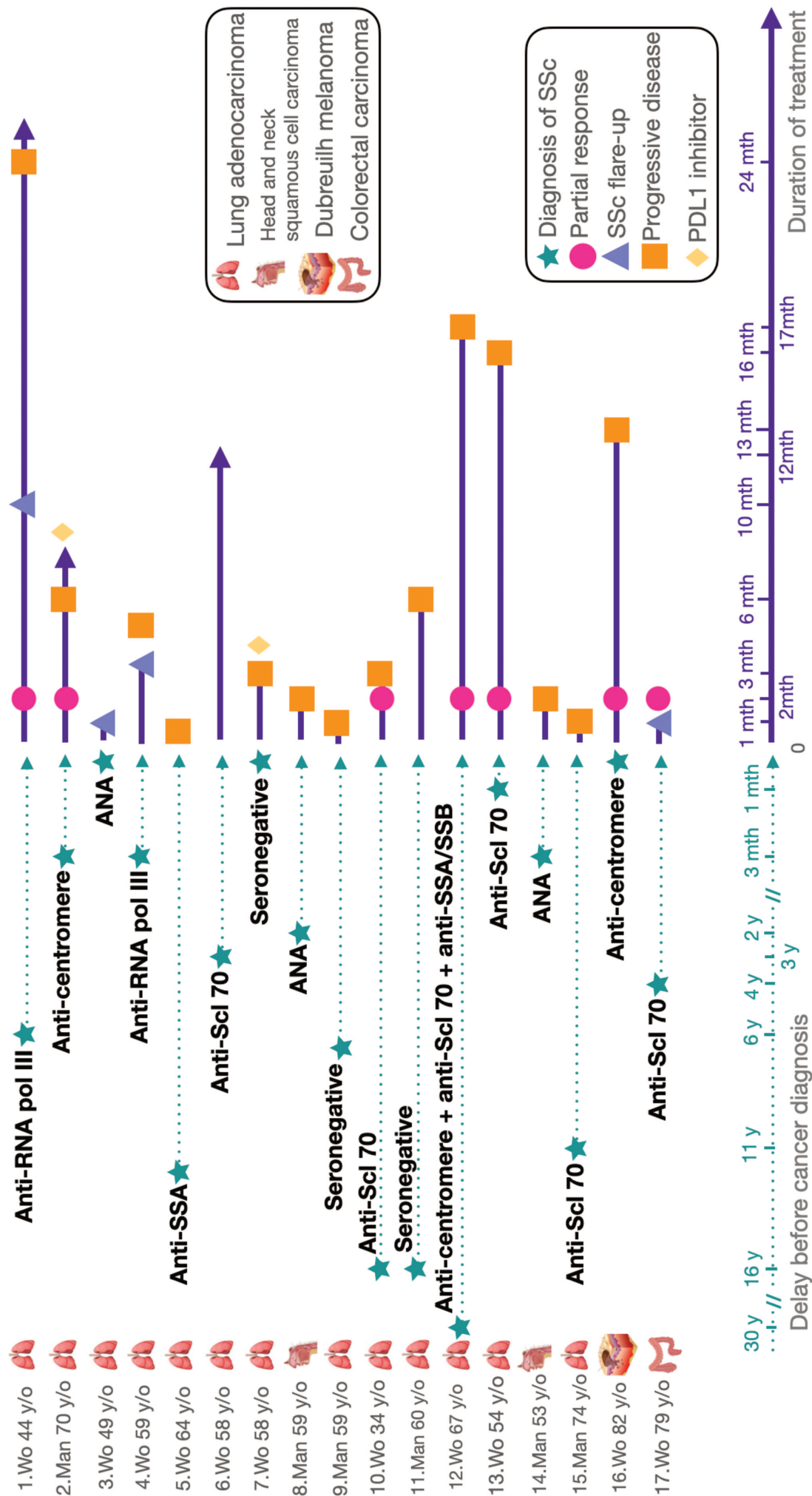


Figure 5 : Outcomes of SSc patients treated with ICP
(ANA : Antinuclear antibodies ; SSc : Systemic Sclerosis ; Wo : woman ; y/o : years olds ; y : year ; mth : month)

VII - Discussion

To our knowledge, this study is the first to assess the safety and efficacy of anti-PD1 or anti-PD-L1 treatments in cancer patients with pre-existing scleroderma.

Our main results were :

1/ the development of IRAEs in 10 (59%) patients, among them 1 (6%) of grade III or more. No patient died due to an adverse event ;

2/ 4 (17%) patients developed a flare up of the underlying SSc, among them 3 (6%) of grade III or more ;

3/ during a median follow up of 12 months after ICI introduction, the median OS and PFS were 15,8 and 6,2 months respectively. Eight patients (47%) have died at last follow up.

We enrolled 17 SSc patients, which were mainly women (59%). This result is consistent with the female preponderance observed among patients with SSc (140 - 141).

The two forms of SSc diffuse (Dc) and localized (Lc) were represented in our study: 9 (53%) patients had a Dc SSc, and 8 had a Lc SSc. We observed that cancer appears even in patients without any immunosuppressive therapies, implying that association between cancer and systemic sclerosis is more complex than only drug-related iatrogenia.

Patients had various tumor types, of which NSCLC was the most common (77%). There is indeed, a significantly increased risk of lung cancer in SSc patients, particularly associated with anti-Scl70 antibodies, which can be a consequence of the pulmonary fibrosis, the use of certain immunosuppressive agents like cyclophosphamide or the exposure to environmental agents such as silicates and hydrocarbons (142).

The median [range] time between the diagnosis of SSc and cancer was 3.7 [0-30] years, reflecting the biphasic cancer incidence in SSc reported in literature. Indeed, two peaks in cancer incidence are well described : one at SSc diagnosis, considered as a paraneoplastic association (143), and the other one after 6-8 years of disease duration (144).

Importantly, all patients in this observational study had quiescent or inactive SSc before initiating immunotherapy. This represents one of the limitations of our study : there is a selection bias, because patients with more severe SSc symptoms won't be proposed an ICI if needed. As a consequence, no data are available on patients with active SSc treated with ICI. Some trials raise the question of combining biologic DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) like methotrexate, leflunomide or sulfasalazine, and ICI to control the occurrence of irAE without compromising the efficacy of ICI on cancer (145). Indeed, it represents a delicate issue, because baseline corticosteroids are known to decrease ICI efficacy (146).

The incidence rate of irAEs was 59% for all grades and 6% for grades III-IV. This is similar to irAEs incidence in patients without SSc (147); however, the small size population of our study precludes us from drawing definitive conclusions. Among them, a few required corticosteroid therapy, which must be used carefully in this population because of scleroderma renal crisis risk (139). Interestingly, in the larger cohort available nowadays, representing a total of 415 patients with AID, irAE were equally observed among patients with or without auto-immune disease (AID), whereas ICI was more often discontinued in patients with AID (17% [CI, 12% to 23%] vs. 9% [CI, 8% to 11%] (148).

We can highlight that it is sometimes difficult to distinguish these irAEs from a SSc flare-up, for exemple in the case of interstitial lung disease or arthritis.

However, four patients (24%) presented what we identified as a severe flare-up of SSc symptoms after ICI initiation (grades III-IV). One patient developed a renal SSc crisis that was considered to be related to anti-PD1 immunotherapy, and the patient didn't receive any corticosteroid.

No patient died because of an irAE, the eight deaths were all related to cancer progression. This is consistent with the datas of the main studies about ICI in patients with pre-existing auto-immune diseases (cf **annexe 2**): in other studies, the authors observed a flare-up rate between 23 % and 52%, with 16 to 42% of all grade irAEs.

The BOR rate was 53%, and the median OS and PFS were 15.8 months and 6.2 months, respectively. These results suggest that anti-PD1 and anti-PDL-1 are effective therapies for cancer in patients with SSc, with similar OS and PFS to cancer patients without SSc (for example, OS and PFS for NSCLC patients were 12.2 months and 2.3 months, respectively) (149). Likewise, Van der Kooij et al found a similar ORR and OS between patients with or without autoimmune diseases (median 13 months [CI, 10 to 16 months] vs. 14 months [CI, 13 to 15 months)) (148). The response rate of 41% in our study is quite high; however, this result is limited by the small number of patients, various types of tumors, and absence of centralized, standardized radiological assessment.

In our study, only two patients had RNA pol III autoantibodies. Since pol III RNAs are generally associated with cancer (150), we would have expected to observe more patients with these antibodies. The two RNA pol III patients presented with a flare-up of their SSc symptoms after initiating ICI. This observation is in line with the results of a previous study that showed that paraneoplastic syndromes could be frequently worsened by immunotherapies (136).

The main limitation of our study is the lack of statistical power owing to the small sample size, but this is inherent in rare connective tissue diseases. Moreover, there is a selection bias owing to the declarative mode for reporting patient cases and inclusions in the study. Nevertheless, we tried to cover a large panel of physicians involved in oncology and SSc through different networks such as CRI, SNFMI, referent oncologist from IGR and nationwide. We also had to choose in the survey data at a time useful to evaluate ssc and usable for the oncologist. Finally, a longer follow-up is needed, as ICI can induce delayed irAEs (151).

However, given the rarity of autoimmune disease and SSc in cancer patients, we believe this study makes a significant contribution toward furthering our understanding of the tolerance and efficacy of ICI in these patients.

In conclusion, anti-PD1 or anti-PDL-1 immunotherapies appear to be an acceptable anti-cancer treatment in patients with quiescent or inactive pre-existing SSc. Close and multidisciplinary monitoring of cancer patients with pre-existing SSc treated with anti-PD1 or anti-PDL-1 is required.

VIII - Conclusion

Cette étude décrit l'évolution de 17 patients atteints de sclérodermie systémique et traités par inhibiteurs du point de contrôle immunitaire pour une indication oncologique. La majorité des patients présentaient des carcinomes bronchiques non à petite cellules, 88% étaient traités par anti-PD1.

Durant un suivi médian de 12 mois après initiation de l'ICI, nous avons mis en évidence que 24 % des patients présentaient une exacerbation de leur maladie sous-jacente, sévères (grades III-IV). 59% des patients ont présenté des irAEs de novo de tout grade, de grade III-IV chez 6% d'entre eux. Aucun décès toxique ne fut observé. Ces résultats concordent avec les données retrouvées dans la littérature. Le taux de réponse objective de 41% était favorable, supérieur à celui habituellement observé en population générale pour les mêmes indications, mais le faible effectif de notre étude ne nous permet pas de conclure à une efficacité supérieure des ICI dans cette population particulière.

Ainsi, cette première étude multicentrique se focalisant spécifiquement sur les patients porteurs de sclérodermie systémique confirme l'importance de ne pas contre-indiquer systématiquement un traitement par ICI chez des patients atteints de pathologies auto-immunes. Néanmoins, un suivi régulier des patients est nécessaire, devant un risque avéré de décompensation de la maladie, mais aussi un risque de toxicité immuno-médiée encore difficilement prévisible. Ce suivi sera d'autant plus efficace s'il bénéficie d'une expertise pluridisciplinaire, grâce à la mise en place de réseaux de prise en charge dédiés à l'immunothérapie.

Références bibliographiques

1. Oiseth SJ, Aziz MS. *Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead*. J Cancer Metastasis Treat. (2017) 3:250. doi: 10.20517/2394-4722.2017.41
2. Coley WB. *The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases*. Am J Medical Sciences 1893;105:487-511
3. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. *Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors*. J Urol 1976;116:180-3.
4. Pavletic SZ, Armitage JO. *Bone marrow transplantation for cancer: an overview*. Oncologist. (1996) 1:159–168.
5. Floros T, Tarhini AA. *Anticancer cytokines: biology and clinical effects of interferon-alpha2, interleukin (IL)-2, IL-15, IL-21, and IL-12*. Semin Oncol 2015;42:539–48.
6. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. *Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade*. Science 1996;271:1734-6.
7. Chen DS, Mellman I: *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*. Immunity. 2013;39(1):1–10. 10.1016/j.immuni.2013.07.012
8. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH: *The B7 family revisited*. Annu Rev Immunol. 2005;23:515–48. 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611
9. Sharma P, Allison JP. *The future of immune checkpoint therapy*. Science 2015;348:56–61.
10. Robert C et al. *Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma*. N Engl J Med. 2011
11. Robert C et al. *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation*. N Engl J Med. 2015
12. Robert C et al. *KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med. 2015

13. Fehrenbacher et al. « *Atezolizumab versus Docetaxel for Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (POPLAR): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Controlled Trial* ». Lancet 2016
14. Kaufman et al. 2016. « *Avelumab in Patients with Chemotherapy-Refractory Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Multicentre, Single-Group, Open-Label, Phase 2 Trial* ». The Lancet. Oncology
15. Antonia SJ et al. PACIFIC Investigators. *Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med. 2017
16. Borghaei et al. NEJM 2015
17. Michot et al, *Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review*, European Journal of Cancer, 2016
18. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. *Cancer and autoimmune diseases*. Autoimmun Rev. 2017
19. Danlos et al., « *Safety and Efficacy of Anti-Programmed Death 1 Antibodies in Patients with Cancer and Pre-Existing Autoimmune or Inflammatory Disease* », European Journal of Cancer, 2018
20. Tison et al. *Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide Multicenter Cohort Study*. Arthritis & Rheumatology. 2019
21. Moinzadeh et al., « *Association of Anti-RNA Polymerase III Autoantibodies and Cancer in Scleroderma* », Arthritis Research & Therapy, février 2014
22. Shah et Casciola-Rosen, « *Cancer and Scleroderma* », Curr Opin Rheumatol, 2015
23. Tyndall et al, *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database*, Ann. Rheum. Dis., 2010
24. Mellman et al. *Cancer immunotherapy comes of age*, Nature 2011
25. Catros-Quemener V et al. *Antitumor immunity and cellular cancer therapies*. Med Sci 2003

26. Wang, H., Franco, F., & Ho, P.-C. (2017). *Metabolic Regulation of Tregs in Cancer: Opportunities for Immunotherapy*. *Trends in Cancer*, 3(8), 583–592. doi:10.1016/j.trecan.2017.06.005
27. Kim R, Emi M, Tanabe K. *Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape*. *Immunology*. 2007
28. Shukla SA et al. *Comprehensive analysis of cancer-associated somatic mutations in class I HLA genes*. *Nat Biotechnol*. 2015
29. Lines JL, Sempere LF, Broughton T, Wang L, Noelle R. *VISTA is a novel broad-spectrum negative checkpoint regulator for cancer immunotherapy*. *Cancer Immunol Res*. 2014
30. Hendry SA, Farnsworth RH, Solomon B, Achen MG, Stacker SA, Fox SB. *The Role of the Tumor Vasculature in the Host Immune Response: Implications for Therapeutic Strategies Targeting the Tumor Microenvironment*. *Front Immunol*. 2016
31. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. *The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome*. *Nat Rev Cancer*. 2012
32. Bronte V, Zanovello P. *Regulation of immune responses by L-arginine metabolism*. *Nat Rev Immunol*. 2005
33. Yentz, S., & Smith, D. (2018). *Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) Inhibition as a Strategy to Augment Cancer Immunotherapy*. *BioDrugs*, 32(4), 311–317. doi:10.1007/s40259-018-0291-4
34. Leone, R. D., & Emens, L. A. (2018). *Targeting adenosine for cancer immunotherapy*. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 6(1). doi:10.1186/s40425-018-0360-8
35. Palucka, K., and Banchereau, J. (2013). *Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines*. *Immunity* 39, this issue, 38–48.
36. Kantoff P.W et al. *Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer* *N Engl J Med* 2010

37. Andtbacka, R et al. (2015). *Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma*. Journal of Clinical Oncology
38. Vermaelen, K. *Vaccine strategies to improve anti-cancer cellular immune responses*. Frontiers in immunology vol. 10 8. 22 Jan . 2019
39. Collins JM, Redman JM, Gulley JL. *Combining vaccines and immune checkpoint inhibitors to prime, expand, and facilitate effective tumor immunotherapy*. Expert Rev Vaccines. 2018
40. Asadzadeh Z, Safarzadeh E, Safaei S, Baradaran A, Mohammadi A, Hajiasgharzadeh K, Derakhshani A, Argentiero A, Silvestris N, Baradaran B. *Current Approaches for Combination Therapy of Cancer: The Role of Immunogenic Cell Death*. Cancers (Basel). 2020
41. Holstein, S. A., & Lunning, M. A. (2019). *CAR T-cell Therapy in Hematologic Malignancies: A Voyage in Progress*. Clinical Pharmacology & Therapeutics.
42. Al-Mansour M, Al-Foheidi M, Ibrahim E. *Efficacy and safety of second-generation CAR T-cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis*. Mol Clin Oncol. 2020
43. Labrijn, A. F., Janmaat, M. L., Reichert, J. M., & Parren, P. W. H. I. (2019). *Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline*. Nature Reviews Drug Discovery. doi: 10.1038/s41573-019-0028-1
44. Hummel HD et al. *Pasotuxizumab, a BiTE® immune therapy for castration-resistant prostate cancer: Phase I, dose-escalation study findings*. Immunotherapy. 2021
45. Hipp S et al. *A Bispecific DLL3/CD3 IgG-Like T-Cell Engaging Antibody Induces Anti-tumor Responses in Small Cell Lung Cancer*. Clin Cancer Res. 2020
46. Haanen, J. B. A. G., & Robert, C. (2015). *Immune Checkpoint Inhibitors*. ImmunoOncology, 55–66. doi:10.1159/000437178
47. Weinmann SC, Pisetsky DS. *Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors*. Rheumatology (Oxford). 2019

48. Homet Moreno, B., Ribas, A. *Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers*. Br J Cancer **112**, 1421–1427 (2015).
49. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, Linsley PS, Thompson CB, Riley JL. *CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms*. Mol Cell Biol. 2005
50. Chen L, Han X. *Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future*. J Clin Invest. 2015
51. Motz, G.T., and Coukos, G. (2013). *Deciphering and Reversing Tumor Immune Suppression*. Immunity 39, this issue, 61–73.
52. Postow et al. *Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma*. N Engl J Med. 2015
53. Motzer RJ et al. CheckMate 214 Investigators. *Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med. 2018
54. Kyi C, Postow MA. *Immune checkpoint inhibitor combinations in solid tumors: opportunities and challenges*. Immunotherapy. 2016
55. Hodi FS et al. *Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. Cancer Immunol Res. 2014
56. Naderi-Azad S, Sullivan R. *The potential of BRAF-targeted therapy combined with immunotherapy in melanoma*. Expert Rev Anticancer Ther. 2020
57. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. *Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med. 2019
58. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. *Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med. 2019
59. Hirsch, L., Zitvogel, L., Eggermont, A. et al. *PD-Loma: a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade*. Br J Cancer **120**, 3–5 (2019)

60. Alexandrov, L., Nik-Zainal, S., Wedge, D. et al. *Signatures of mutational processes in human cancer*. Nature **500**, 415–421 (2013)
61. Alexandrov LB et al. *Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer*. Science. 2016
62. Cancer Genome Atlas Network. *Genomic Classification of Cutaneous Melanoma*. Cell. 2015
63. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D et al. *Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden*. Genome Med 2017
64. Christopher J D Wallis et al. *Association between PD-L1 status and immune checkpoint inhibitor response in advanced malignancies: a systematic review and meta-analysis of overall survival data*, Japanese Journal of Clinical Oncology, 2020
65. Plesca I, Tunger A, Müller L, et al. *Characteristics of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Prior to and During Immune Checkpoint Inhibitor Therapy*. Front Immunol. 2020
66. Aversa I, Malanga D, Fiume G, Palmieri C. *Molecular T-Cell Repertoire Analysis as Source of Prognostic and Predictive Biomarkers for Checkpoint Blockade Immunotherapy*. Int J Mol Sci. 2020
67. Gibney, G. T., Weiner, L. M., & Atkins, M. B. (2016). *Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy*. The Lancet Oncology
68. Tivol, E. A. et al. *Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4*. Immunity 3, 541–547 (1995)
69. Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N. & Honjo, T. *Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor*. Immunity (1999)
70. Nishimura, H. et al. *Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice*. Science 291, 319–322 (2001).

71. Lucas, J. A. et al. *Programmed death ligand 1 regulates a critical checkpoint for autoimmune myocarditis and pneumonitis in MRL mice*. J. Immunol. 181, 2513–2521 (2008)
72. Wang, J. et al. *Establishment of NOD-Pdcd1^{-/-} mice as an efficient animal model of type I diabetes*. Proc. Natl Acad. Sci. USA 102, 11823–11828 (2005).
73. Zamani, M. R., Aslani, S., Salmaninejad, A., Javan, M. R., & Rezaei, N. (2016). *PD-1/ PD-L and autoimmunity: A growing relationship*. Cellular Immunology
74. Mitsuiki, N., Schwab, C., & Grimbacher, B. (2018). *What did we learn from CTLA-4 insufficiency on the human immune system?* Immunological Reviews
75. Van der Vlist M, Kuball J, Radstake TR, Meyaard L. *Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us?* Nat Rev Rheumatol. 2016
76. Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE. *Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options*. JAMA Oncol. 2016
77. Aussy A, Boyer O, Cordel N. *Dermatomyositis and Immune-Mediated Necrotizing Myopathies: A Window on Autoimmunity and Cancer*. Front Immunol. 2017
78. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamash-ta MA, Lambotte O, Mariette X, Prat A, Suárez-Almazor ME. *Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors*. Nat Rev Dis Primers. 2020 May 7;6(1):38. doi: 10.1038/s41572-020-0160-6. PMID: 32382051.
79. Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). *Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade*. New England Journal of Medicine
80. Johnson DB et al. *Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade*. N Engl J Med. 2016
81. Byrne, E. H. & Fisher, D. E. *Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade*. Cancer 123, 2143–2153 (2017)
82. de Moel, E. C. et al. *Autoantibody development under treatment with immune-checkpoint inhibitors*. Cancer Immunol. Res. 7, 6–11 (2019).

83. Tarhini, A. A. et al. *Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma*. J. Immunother. Cancer 3, 39 (2015)
84. Iwama, S. et al. *Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody*. Sci. Transl. Med. 6, 230ra45 (2014)
85. Hommes JW, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM, Hamann D. *Biomarkers of Checkpoint Inhibitor Induced Immune-Related Adverse Events-A Comprehensive Review*. Front Oncol. 2021
86. Sandigursky, S. & Mor, A. *Immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors*. Curr. Rheumatol. Rep. 20, 65 (2018).
87. Kartolo A, Sattar J, Sahai V, Baetz T, Lakoff JM. *Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events*. Curr Oncol. 2018
88. Cortellini A et al. *A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable*. J Immunother Cancer. 2019
89. Patil et al, *Biomarkers for immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: current progress and the road ahead*, Expert Rev. Mol. Diagn., 2018
90. Lim et al, *Circulating Cytokines Predict Immune-Related Toxicity in Melanoma Patients Receiving Anti-PD-1-Based Immunotherapy*, Clinical Cancer Research, 2019
91. Chaput et al, *Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab*, Annals of Oncology, 2017
92. Menzies AM et al. *Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab*. Ann Oncol. 2017
93. Johnson DB et al. *Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders*. JAMA Oncol. 2016
94. Hoa S et al. *Preexisting autoimmune disease and immune-related adverse events associated with anti-PD-1 cancer immunotherapy: a national case series from the Cana-*

dian Research Group of Rheumatology in Immuno-Oncology. Cancer Immunol Immunother. 2021

95. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. *Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county*. Rheumatol Oxf Engl. 2004 Sep; 43(9):1129–37
96. Denton et Khanna, *Systemic sclerosis*, Lancet, 2017
97. Hachulla E, Launay D. *Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis*. Clin Rev Allergy Immunol. 2011 Apr;40(2):78–83
98. Gabrielli et al., *Scleroderma*, New England Journal of Medicine, 2009
99. Aringer M. *EULAR/ACR classification criteria for SLE*. Semin Arthritis Rheum. 2019
100. Nikpour M, Baron M. *Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies*. Curr Opin Rheumatol. 2014
101. Steen VD, Medsger TA. *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002*. Ann Rheum Dis. 2007
102. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, et al. *Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers*. Arthritis Res. 2002
103. Cutolo, M., Soldano, S., & Smith, V. (2019). *Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights*. Expert Review of Clinical Immunology.
104. Doridot, L., Jeljeli, M., Chêne, C., & Batteux, F. (2019). *Implication of oxidative stress in the pathogenesis of systematic sclerosis via inflammation, autoimmunity and fibrosis*. Redox Biology
105. Manetti, M., Guiducci, S., Ibba-Manneschi, L., & Matucci-Cerinic, M. (2010). *Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis*. Journal of Cellular and Molecular Medicine

106. Mostmans, Y., Cutolo, M., Giddelo, C., Decuman, S., Melsens, K., Declercq, H., ... Smith, V. (2017). *The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review*. Autoimmunity Reviews
107. Hughes, M., Allanore, Y., Chung, L., Pauling, J. D., Denton, C. P., & Matucci-Cerinic, M. (2020). *Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis*. Nature Reviews Rheumatology.
108. Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. *Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014*. Presse Med. 2014
109. O'Reilly S, Hügler T, van Laar JM. *T cells in systemic sclerosis: a reappraisal*. Rheumatology (Oxford). 2012
110. Legány, N., Berta, L., Kovács, L., Balog, A., & Toldi, G. (2016). *The role of B7 family costimulatory molecules and indoleamine 2,3-dioxygenase in primary Sjögren's syndrome and systemic sclerosis*. Immunologic Research
111. Rocha, M et al. (2012). *Genetic polymorphisms and surface expression of CTLA-4 and PD-1 on T cells of silica-exposed workers*. International Journal of Hygiene and Environmental Health
112. Fukasawa, T et al. (2017). *Contribution of Soluble Forms of Programmed Death 1 and Programmed Death Ligand 2 to Disease Severity and Progression in Systemic Sclerosis*. Arthritis & Rheumatology
113. Wan B, Nie H, Liu A, Feng G, He D, Xu R, et al. *Aberrant regulation of synovial T cell activation by soluble costimulatory molecules in rheumatoid arthritis*. J Immunol 2006
114. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. *PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation*. Nat Immunol 2001
115. Voron T et al *VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors*. J Exp Med. 2015
116. Onishi et al. *Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies*, Arthritis Rheum, 2013 Jul

117. Elhai et al ; *Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis*, Ann.Rheum.Dis
118. Bonifazi et al., « *Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Cancer Risk* ». Rheumatology , janvier 2013
119. Wooten, M. (2008). *Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of the Literature*. Southern Medical Journal
120. Ballaz et Mulshine, *The Potential Contributions of Chronic Inflammation to Lung Carcinogenesis*. Clin Lung Cancer, juillet 2003
121. Kanaji et al., *Small Cell Lung Cancer Associated with Systemic Sclerosis*. Intern. Med. Avril 2005
122. Wang et al., *Plasma Prolactin and Breast Cancer Risk*. Sci Rep, mai 2016
123. Straub RH et al. *High Prolactin and Low Dehydroepiandrosterone Sulphate Serum Levels in Patients with Severe Systemic Sclerosis* ». Br. J. Rheumatol. Avril 1997
124. Bernal-Bello et al., *Systemic Sclerosis, Breast Cancer and Calcium Channel Blockers*. Autoimmun Rev, août 2014
125. Li et al., *Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk among Women Aged 55 to 74 Years* . JAMA Intern Med, sept 2013
126. Launay, D., Le Berre, R., Hatron, P.-Y., Peyrat, J.-P., Hachulla, E., Devulder, B., & Hebbar, M. (2004). *Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature*. Clinical Rheumatology
127. Wipff J et al. *Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study*. Rheumatology (Oxford). 2011
128. Bernatsky et al., « *Reports of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests in Systemic Sclerosis* ». Rheumatology, février 2009
129. Vettori et al., « *Non-Hodgkin's Lymphoma in Systemic Sclerosis* ». Clin. Rheumatol. Janvier 2010
130. Maria et al., « *Intriguing relationships between Cancer and Systemic Sclerosis : Role of the Immune System and Other Contributors* » Front Immunol. Janvier 2019

131. Moinzadeh et al., « *Association of Anti-RNA Polymerase III Autoantibodies and Cancer in Scleroderma* ». *Arthritis Res. Ther.* Février 2014
132. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. *Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase II/III antibodies*. *Arthritis Rheum.* 2010
133. Igusa et al., « *Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer* ». *Ann Rheum Dis* 2018
134. Asten P, Barrett J, Symmons D (1999) *Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases*. *J Rheumatol* 26, 1705–14.
135. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. *Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion*. *Science*. 2011 Mar 25;331(6024):1565-70. doi: 10.1126/science.1203486.
136. Manson Guillaume et al. *Worsening and Newly Diagnosed Paraneoplastic Syndromes Following Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Immunotherapies, a Descriptive Study*. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 7, n° 1 (03 2019): 337.
137. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5.
138. Mulkey F, Theoret MR, Keegan P, Pazdur R, Sridhara R. *Comparison of iRECIST versus RECIST v.1.1 in patients treated with an anti-PD1 or PD-L1 antibody : pooled FDA analysis*. *J Immunother Cancer.* 2020 Feb;8(1):e000146. Doi: 10.1136/jitc-2019-000146.
139. Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. *Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review*. *Rheumatol Int.* 2012

140. D'Amico, F., Skarmoutsou, E., & Mazzarino, M. C. (2013). *The Sex Bias in Systemic Sclerosis: on the Possible Mechanisms Underlying the Female Disease Preponderance*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology
141. Hughes M et al. *Gender-related differences in systemic sclerosis*. Autoimmun Rev. 2020
142. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al. *Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature*. Autoimmun Rev 2013
143. Shah AA, Casciola-Rosen L: *Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening*. Current opinion in rheumatology 2015, 27(6): 563- 570.
144. Morrisroe, K. et al (2019). *Incidence, risk factors and outcomes of cancer in systemic sclerosis*. Arthritis Care & Research.
- 145.A. Schnell, L. Bod, A. Madi, V.K. Kuchroo, *The yin and yang of co-inhibitory receptors: toward anti-tumor immunity without autoimmunity*, Cell Res. (2020)
146. Arbour, K. C. et al (2018). *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*. Journal of Clinical Oncology
147. Xu, C. et al. *Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis*. BMJ 363, k4226 (2018).
148. Kooij, Monique et al. *Safety and Efficacy of Checkpoint Inhibition in Patients With Melanoma and Preexisting Autoimmune Disease : A Cohort Study*. Annals of Internal Medicine, 2021
149. Zimmermann S, Peters S, Owinokoko T, Gadgeel SM. *Immune Checkpoint Inhibitors in the Management of Lung Cancer*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23;38:682-695. doi: 10.1200/EDBK_201319. PMID: 30231367.

150. Airo P, Ceribelli A, Cavazzana I, et al. *Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies*. J Rheumatol 2011;38:1329–1334
151. Owen CN et al. *Delayed immune-related adverse events with anti-PD1-based immunotherapy in melanoma*. Ann Oncol. 2021

Annexes

Annexe 1. Indications des ICP (AMM et ATU en date du 22/04/2021)

Cible	Molécule	Indications
CTLA4	Ipilimumab	Mélanome non résécable ou métastatique, en association avec le Nivolumab en 1ère ligne Carcinome à cellules rénales de pronostic intermédiaire/défavorable en association avec le Nivolumab en 1ère ligne Carcinome bronchique non à petites cellules, non muté EGFR et sans réarrangement ALK, en 1ère ligne en association au Nivolumab et 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine Mésothéliome pleural malin non résécable, en association au Nivolumab (ATU)
PD1	Pembrolizumab	Mélanome : - Non résécable ou métastatique en monothérapie - Stade III et N+ en adjuvant en monothérapie après résection complète Carcinome bronchique non à petites cellules : - En 1ère ligne si absence de mutation ALK/EGFR en monothérapie si PDL-1 $\geq 50\%$ ou en association à une chimiothérapie à base de Pemetrexed et sel de platine si non épidermoïde ; - En 1ère ligne en association avec le Carboplatine et Paclitaxel ou Nab-paclitaxel si épidermoïde - En 1ère ligne en monothérapie si TPS entre 1 et 49% et absence de mutation EGFR ou translocation ALK (hors AMM) - En 2e ligne et plus, en monothérapie, si localement avancé ou métastatique exprimant PDL-1 avec TPS $\geq 1\%$, après thérapie ciblée en cas de mutation EGFR ou ALK Lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après greffe de cellules souches autologue et traitement par Brentuximab Vedotin, ou inéligibles à une greffe et après échec Brentuximab Vedotin, en monothérapie Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique : - En 2e ligne en monothérapie après chimiothérapie à base de sels de platine, - En 1ère ligne en monothérapie si patient inéligible à une chimiothérapie à base de sels de platine et PDL-1 score combiné CPS ≥ 10 Carcinome épidermoïde tête et cou récurrent ou métastatique : - En 2e ligne en monothérapie si PDL-1+ avec TPS $\geq 50\%$, après chimiothérapie à base de sels de platine - En 1ère ligne si PDL-1+ avec CPS ≥ 1 en monothérapie ou associé à une chimiothérapie à base de sels de platine et 5FU Carcinome à cellules rénales avancé en 1ère ligne en association avec Axitinib Carcinome de l'oesophage récurrent ou métastatique en monothérapie si PDL-1+ avec CPS ≥ 10, en 2e ligne (hors AMM) Carcinome colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) en 1ère ligne en monothérapie

PD1	Nivolumab	Mélanome : - En monothérapie ou en association Ipilimumab si non résécable ou métastatique - En adjuvant si atteinte des ganglions lymphatiques ou maladie métastatique, après résection complète Carcinome à cellules rénales : - En 2e ligne en monothérapie - En 1ère ligne en association à l'Ipilimumab si pronostic intermédiaire/défavorable - En 1ère ligne en association au Cabozantinib Lymphome de Hodgkin : - En rechute ou réfractaire après greffe de cellules souches autologues et traitement par Brentuximab Vedotin, en monothérapie - Après 4 lignes de polychimiothérapie si patient non éligible à greffe de cellules souches autologue (hors AMM) Carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique, en 2e ligne, en monothérapie Carcinome urothélial non résécable ou métastatique en monothérapie en 2e ligne Carcinome bronchique non à petites cellules : - En 2e ligne en monothérapie si localement avancé ou métastatique - En 1ère ligne en association avec Ipilimumab et 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, si métastatique non muté EGFR et sans réarrangement ALK (hors AMM) Carcinome épidermoïde de l'oesophage non résécable, récurrent ou métastatique, en 2e ligne après chimiothérapie à base de 5FU et sels de platine Carcinome hépato-cellulaire avancé en 2e ligne après traitement par Sorafenib (hors AMM) Carcinome colorectal métastatique dMMR ou MSI-high après traitement à base de 5FU (hors AMM) Carcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique récidivant non résécable ou ne pouvant être traité par le traitement standard (hors AMM) Mésothéliome pleural malin non résécable, en 1ère ligne, en association avec Ipilimumab (ATU)
PD1	Cemiplimab	Carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé, en monothérapie si non éligible à une chirurgie ou une radiothérapie à visée curative, en 2e ligne
PD1	Dostarlimab	Carcinome de l'endomètre avec déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en 2e ligne après chimiothérapie à base de platine, sans aucune autre option thérapeutique. (ATU)

PDL1	Atezolizumab	Carcinome urothélial : - En 2e ligne en monothérapie si localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie à base de sels de platine, ou considérés inéligibles au Cisplatine avec PDL-1 $\geq$ 5% - En 1ère ligne si métastatique, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine (hors AMM) Carcinome bronchique non à petites cellules : - En 2e ligne en monothérapie si localement avancé ou métastatique, après thérapie ciblée si muté EGFR ou réarrangement ALK - En 1ère ligne en association au Carboplatine et Étoposide si non épidermoïde - En 1ère ligne en association au Bevacizumab, Paclitaxel et Carboplatine si non épidermoïde, ou 2e ligne après échec thérapie ciblée si muté EGFR ou réarrangement ALK - En 1ère ligne en association au Nab-paclitaxel et Carboplatine si non épidermoïde, non muté EGFR et sans réarrangement ALK - En 1ère ligne en monothérapie chez les patients EGFR- et ALK- et ayant une tumeur avec un niveau d'expression PDL-1 $\geq$ 50% des cellules tumorales ou $\geq$ 10% cellules immunitaires infiltrant la tumeur Cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, en association au Nab-paclitaxel si PDL-1 $\geq$ 1% en 1ère ligne Carcinome bronchique à petites cellules étendu en 1ère ligne en association avec Carboplatine et Étoposide Carcinome hépato-cellulaire localement avancé ou métastatique, en association avec Bevacizumab, en 1ère ligne (ATUc) Carcinome à cellules rénales non résécable ou métastatique avec PDL-1 $\geq$ 1%, en association au Bevacizumab, en 1ère ligne (hors AMM)
PDL1	Durvalumab	Carcinome bronchique non à petites cellules de stade III non opérable, après radio-chimiothérapie concomitante à base de platine, en monothérapie si PDL1 $\geq$ 1% (RTU si PDL1 < 1% ou inconnu) Carcinome bronchique à petites cellules étendu en 1ère ligne en association avec Étoposide et sels de platine (Carboplatine ou Cisplatine)
PDL1	Avelumab	Carcinome de Merkel métastatique, en 2e ligne en monothérapie Carcinome à cellules rénales avancé en 1ère ligne en association avec Axitinib Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, en entretien en 1ère ligne si absence de progression après chimiothérapie à base de sels de platine

Annexe 2. Retrospective studies evaluating ICI Use in Patients with AID

Cohort study	Number of patients	Median follow up (months)	ICI	ORR	AID	IRAEs	Flare-up of AID	Treatment of flare-up
Kooij, Monique et al. [1]	415	3-18	PD1/CTLA4/combination	10-40 %	Rheumatologic AID (n=227) Endocrine AID (n=143) IBD (n=55) Other (n=8)	All gr: UNS Gr III-IV: 30-44%	UNS	CTC 12-38% IS 15-41%
Tison et al. [2]	112	8	PD1/CTLA4	49 %	Ps/PsA (n=31) RA (n=20) IBD (n=14) SLE (n=7) PMR/TA (n=7) SA (n=5) SSc (n=3) ANCA-associated vasculitis (n=2) AHA (n=2) MG (n=1) APS (n=1) DM (n=1) ITP (n=1)	All gr: 42% Gr V: 3,2% Gr III-IV: 40%	47%	CTC 54% IS 43%
Leonardi et al. [3]	56	17.5	PD1/PDL1	22 %	Ps/PsA (n=16) RA (n=11) IBD (n=6) Endocrine AID (n=9) PMR (n=5) Seronegative arthritis (n=4) SSc (n=2) RF (n=2) SLE (n=1) SS (n=1) TA (n=1) Alopecia areata (n=1) Discoid lupus (n=1) MG (n=1) MS (n=2) AHA (n=1)	All gr: 38% Gr III-IV: 26%	23%	CTC 31%
Menzies et al. [4]	52	4.7	PD1	33 %	RA (n=13) SLE (n=2) Vasculitis PMR (n=3) SSc (n=2) SS (n=2) IBD (n=5) GBS (n=2) MG (n=1) CIDP (n=1) Endocrine AID (n=4) Ps/PsA (n=8) Erythema nodosum (n=1) Sarcoidosis (n=3) ITP (n=2) Other (n=2)	All gr: 29 %	38%	CTC 14%

Cohort study	Number of patients	Median follow up (months)	ICI	ORR	AID	IRAEs	Flare-up of AID	Treatment of flare-up
Danlos et al. [5]	45	5.1	PD-1/PD-L1	35 %	Vitiligo Ps/PsA (n=12) Endocrine AID (n=8) SS (n=4) RA (n=2) ITP (n=1) SA (n=1) MS (n=2) Hidradenitis suppurativa (n=1) MG (n=1) PAN (n=1) Sarcoidosis (n=1) PMR (n=1) Chronic cutaneous lupus (n=1)	All gr: 22.2% Gr V: 0	24.4%	CTC 13% IS 43.5%
Johnson, Douglas B., et al. [6]	30	25	CTLA-4	20 %	RA (n=6) IBD (n=6) Ps/PsA (n=5) Endocrine AID (n=5) SLE (n=2) MS (n=2) Sarcoidosis (n=2) TM (n=1) Other (n=3)	All gr: 23% Gr V: 3% Gr III-IV: 33%	27%	CTC 33% IS 7%
Hoa et al. [7]	27	UNS	PD-1/CTLA-4	UNS	RA (n=8) Ps/PsA (n=8) IBD (n=4) SA (n=3) Other (n=4)	UNS	52%	CTC 57% IS 50%
Gutzmer et al. [8]	19	UNS	PD-1	32 %	Thyroiditis (n=6) Ps/PsA (n=3) SA (n=3) PMR (n=1) Myositis (n=1) RA (n=1) Sarcoidosis (n=1) GBS (n=1) MS (n=1) IBD (n=1) EGPA (n=1)	All gr: 16 %	42%	CTC
Richter et al. [9]	16	UNS	PD1/CTLA4	NR	RA (n=5) PMR (n=5) SLE (n=2) SS (n=2) TA (n=2) SA (n=1) Sarcoidosis (n=1) Urticarial vasculitis (n=1) Idiopathic aortitis (n=1)	All gr: 37,5 %	6,25%	CTC

Abbreviations :

AHA : Autoimmune hemolytic anemia ; AID autoimmune disease ; ANCA : Antineutrophil cytoplasmic antibody ; APS : Antiphospholipid syndrome ; BD : Behçet Disease ; CIDP : Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy ; DM : Dermatomyositis ; EGPA : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ; GBS : Guillain-Barré syndrome ; GPA : Granulomatosis with polyangiitis ; Gr : grade ; IBD : Inflammatory Bowel Disease ; ICI : Immune Checkpoint Inhibitor ; irAE : immune-related adverse event ; ITP : Idiopathic Thrombocytopenic Purpura ; MG : Myasthenia Gravis ; MS : Multiple Sclerosis ; ORR : Objective Response Rate ; PAN : polyarteritis nodosa ; PMR : polymyalgia rheumatica ; Ps : Psoriasis ; PsA : Psoriatic arthritis ; RA : Rheumatoid Arthritis ; SA : Spondy-

losing arthropathy ; SLE : Systemic Lupus Erythematosus ; SS : Sjogren's syndrome ; SSc : Systemic sclerosis ; TA : temporal arteritis ; TM : Transverse myelitis ; UNS : Unspecified

Références :

- [1] Kooij, Monique et al. « Safety and Efficacy of Checkpoint Inhibition in Patients With Melanoma and Preexisting Autoimmune Disease : A Cohort Study ». *Annals of Internal Medicine*, 2021.
- [2] Tison et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study
- [3] Leonardi GC et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-SmallCell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol*. 2018
- [4] Menzies et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab 2017
- [5] Danlos et al. 2018. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *European Journal of Cancer*
- [6] Johnson, Douglas B., et al. « Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders ». *JAMA Oncology* 2016
- [7] Hoa et al. Preexisting autoimmune disease and immune-related adverse events associated with anti-PD-1 cancer immunotherapy: a national case series from the Canadian Research Group of Rheumatology in Immuno-Oncology 2021
- [8] Gutzmer R et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity. *Eur J Cancer*. 2017
- [9] Richter et al. Brief Report: Cancer Immunotherapy in Patients With Preexisting Rheumatic Disease: The Mayo Clinic Experience 2018

Annexe 3. CRF

CRF SCLERONCO V1 du 06OCT2019



CRF étude SCLERONCO-1

Etudes de la tolérance des immunes checkpoints inhibiteurs chez les patients ayant une SCLERodermie systémique préexistante et traités en ONCOlogie.

Date de l'inclusion :

N° patient (réservé centre coordonnateur) :

Nom Investigateur :

Centre :

Mail investigateur :

Tel contact secrétariat :

Patient anonymisé

2 premières lettres nom :

2 premières lettres prénom :

Sexe (M/F) :

Date de naissance :

Validation des critères de l'étude SCLERONCO-1 (cocher les cases)

☐ Oui ☐ Non	Patient(e) adulte qui a été traité (ou qui va être traité) par un immune checkpoint inhibiteur pour une indication oncologique.
☐ Oui ☐ Non	Le patient présente un antécédent de sclérodémie systémique préexistante à l'initiation de l'immunothérapie un immune checkpoint inhibiteur
☐ Oui ☐ Non	Je confirme la non-opposition du patient pour le recueil de ses données.

A PROPOS du PATIENT

Antécédents

Antécédent(s) notable(s) autre(s) que la sclérodémie systémique

☐ Non

☐ Oui ==> si oui, préciser:

Texte libre si nécessaire :

-
-
-

Le patient a reçu un traitement immune checkpoint inhibiteur ?

☐ Oui → Si oui, indiquer la date du C1J1 :

☐ Pas encore mais celui-ci est prévu ou envisagé, à partir du (date à compléter) →

☐ Non

Indiquer le type immune checkpoint inhibiteur donné ou qui va être donné :

- Nom de la molécule :
- Voie d'administration (IV, sous-cutanée, intra-tumorale, autre) :
- Dose et fréquence d'administration :

Traitement immune checkpoint inhibiteur donné ou qui va être donné : (cocher la case correspondante)

☐ en monothérapie

☐ en association, si oui préciser quelle association →

A PROPOS de LA MALADIE TUMORALE

Page 1

A propos de la maladie tumorale :

Type de tumeur et histologie →

Date du diagnostic de la maladie tumorale →

Localisation primitive →

Localisation(s) secondaire(s) à préciser →

Statut PDL1 (si connu) en % →

Résumés des traitements anticancéreux antérieurs (lignes préalables de traitements systémiques anticancéreuses (immunothérapies, chimiothérapies, hormonothérapies, radiothérapies...))

- Ligne 1 :
- Ligne 2 :
- Ligne 3 :
- Ligne 4 :
- Ligne 5 (et suivantes) :

Meilleure réponse antitumorale observée sous immune checkpoint inhibiteur ? (Selon les critères en vigueur *irRECIST1.1*)

Le patient a été évalué par au moins une imagerie TDM prévue dans le cadre de l'évaluation tumorale :

- ☐ oui
- ☐ non

La réponse observée, ou la meilleure réponse observée si le patient a eu plusieurs évaluations était :

- ☐ Réponse complète
- ☐ Réponse partielle
- ☐ Stable
- ☐ Progression non confirmée
- ☐ Progression ou progression confirmée
- ☐ Non évaluable

Survenue d'autre(s) effets indésirables immunologiques relié à l'immune checkpoint inhibiteur ?

- ☐ Non
- ☐ Oui → Si oui, préciser le type et le grade max de sévérité

Texte libre si nécessaire

A PROPOS de LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE (SSC)

Description libre de la sclérodémie systémique (texte libre) :

Résumé clinique et éléments du diagnostics (possibilité de joindre un compte rendu):

Date du diagnostic de la SSC →

Forme clinique de la SSC (cocher la case correspondante)

- ☐ SS limité
- ☐ SS cutanée limitée
- ☐ SS cutanée diffuse

Type d'autoanticorps (cocher la case correspondante)

- ☐ anti-SCL70
- ☐ anti-centromère
- ☐ anti RNA polIII
- ☐ autre auto-anticorps → à préciser :

Atteinte en lien avec la SSC en *baseline* - avant immune checkpoint inhibiteur (cocher la case correspondante)

- ☐ Atteinte cutanée avec perte d'élasticité
- ☐ Raynaud
- ☐ Ulcère(s) digital(aux)
- ☐ Atteinte pulmonaire avec PID
- ☐ HTAP
- ☐ Atteinte articulaire – ténosynovite
- ☐ Atteinte cardiaque
- ☐ Atteinte digestive œsophagienne, intestinale ou sphinctérienne
- ☐ Atteinte rénale

Avant le début de l'immunothérapie par immune checkpoint inhibiteur, veuillez indiquer les lignes de traitements (corticoïdes + immunosuppresseurs / immunomodulateurs + autres traitements symptomatiques) de la sclérodémie systémique avec leurs efficacités :

Ligne de traitement	Efficacité globale de la ligne
Ligne 1 :	
Ligne 2 :	
Ligne 3 :	
Ligne 4 :	

Après que le traitement immune checkpoint inhibiteur a été débuté, vous avez constaté : (cocher la proposition qui correspond le mieux)

- ☐ Une **aggravation** de la sclérodémie systémique
- ☐ Une **amélioration** de la sclérodémie systémique
- ☐ **Pas de changement** de la sclérodémie systémique
- ☐ Autre, à préciser →

Si vous avez cocher « aggravation de la sclérodémie systémique », pouvez-vous indiquer à quel grade de sévérité maximum CTCAE correspondrait le mieux cette aggravation ?

- ☐ **Grade 1** "Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated"
- ☐ **Grade 2** "Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental ADL"
- ☐ **Grade 3** "Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL"
- ☐ **Grade 4** "Life-threatening consequences; urgent intervention indicated"
- ☐ **Grade 5** "Death related to adverse event"
- ☐ **NA**, pas d'aggravation

*ADL = Activities of Daily Living (ADL)

Si vous avez cocher « aggravation de la sclérodémie systémique », veuillez préciser la description des atteintes qui s'aggravent et indiquer la date de la première manifestation d'aggravation :

Date de l'aggravation (si aggravation):

Description des atteintes qui s'aggravent :

- ☐ Atteinte cutanée avec perte d'élasticité
- ☐ Raynaud
- ☐ Ulcère(s) digital(aux)
- ☐ Atteinte pulmonaire avec PID
- ☐ HTAP
- ☐ Atteinte articulaire – ténosynovite
- ☐ Atteinte cardiaque
- ☐ Atteinte digestive œsophagienne, intestinale ou sphinctérienne
- ☐ Atteinte rénale
- ☐ Autres → à préciser =
- ☐ NA, pas d'aggravation

Si vous avez, indiquer le score de Rodnan avant / après :

Score Rodnan Baseline (dans les 2 mois avant de débuter l'immunothérapie)

⇒ Date de l'évaluation baseline =

⇒ Score Rodnan =

Score Rodnan après immunothérapie

⇒ Date de l'évaluation =

⇒ Score Rodnan =

Si vous avez cocher « aggravation de la sclérodémie systémique », veuillez indiquer les traitements utilisés pour traiter cette aggravation de la sclérodémie systémique :

- ☐ Aucun
- ☐ Corticoïdes systémiques ==> si oui indiquer date de début des corticoïdes :
- ☐ Immunosuppresseurs / Immunomodulateurs ==> si oui préciser lequel(s) :
- ☐ Echanges plasmatiques
- ☐ IgIV
- ☐ Traitement symptomatique médicamenteux ==> si oui préciser lequel(s) :
- ☐ Traitement symptomatique non médicamenteux ==> si oui préciser lequel(s) :
- ☐ Autre(s) ==> si oui préciser lequel(s) :
- ☐ NA, pas d'aggravation

Si une corticothérapie systémique a été utilisée, comment estimez-vous globalement la réponse à la corticothérapie sur les symptômes de la sclérodémie systémique :

- ☐ Très bonne réponse, résolution complète ou optimale observée
- ☐ Réponse partielle, résolution incomplète ou corticodépendance
- ☐ Absence de réponse ou corticorésistance
- ☐ Non valable car le patient n'a pas reçu de corticoïdes
- ☐ Non valable car le patient n'a pas été évalué pour la réponse à la corticothérapie

Si le patient a eu une aggravation de la sclérodémie systémique après immunothérapie par immune checkpoint inhibiteur, la survenue (ou l'aggravation) de la sclérodémie à entraîner :

- ☐ Une suspension de l'immune checkpoint inhibiteur

CRF SCLERONCO V1 du 06OCT2019

- ☐ Un arrêt définitif de l'**immune checkpoint inhibiteur**
- ☐ N'a pas influencé significativement l'administration de l'**immune checkpoint inhibiteur**
- ☐ NA car pas d'aggravation

A PROPOS du SUIVI

Date des dernières nouvelles →

Aux dernières nouvelles, le patient a reçu un total de ____ cures d'immunothérapie →

Statut vital aux dernières nouvelles

Décès :

- ☐ Non
- ☐ Oui ==> si oui date du décès →

Si décès, indiquer la principale cause retenue du décès :

- ☐ Maladie tumorale
- ☐ Sclérodémie systémique
- ☐ Événement concomitant, si oui préciser →

Texte libre si nécessaire :

Compte rendu à joindre si besoin

AUTEUR : Nom : PANHALEUX

Prénom : Marion

Date de soutenance : 04 juin 2021

Titre de la thèse : Étude de tolérance et de pharmacovigilance des Inhibiteurs de Checkpoint chez les patients atteints de Sclérodémie Systémique préexistante, en oncologie

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Médecine*

DES : *Oncologie Médicale*

Mots-clés : Sclérodémie Systémique, Inhibiteurs de Checkpoint, Tolérance, Efficacité

Résumé : Introduction : Les Inhibiteurs de Checkpoint (ICP) sont indiqués dans un nombre croissant de pathologies oncologiques. Les ICP sont longtemps restés contre-indiqués chez les patients atteints de maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques, devant un risque potentiel accru d'effets secondaires immunologiques et d'exacerbation de leur maladie sous-jacente. La sclérodémie systémique (SSc) est une pathologie auto-immune et fibrosante, dont certaines formes peuvent être associées au cancer, notamment celles associées aux anticorps anti-RNA polymérase III [ARN pol III]. Cette étude vise à évaluer la tolérance des ICP chez les patients porteurs de SSc. **Patients et méthodes :** Etude rétrospective, nationale, des patients atteints de SSc et traités par un anti-PD(L)1 en France, pour une indication oncologique, sur la période 2019-2021. Le recrutement des patients a été réalisé via un appel à observation de la société nationale française de médecine interne (SNFMI), du Club Rhumatisme et Inflammation (CRI) et du groupe francophone de recherche sur la sclérodémie (GFRS), et via la base de pharmacovigilance REISAMIC. **Résultats :** 17 patients ont été inclus dans l'étude (10 femmes et 7 hommes) dont l'âge médian (range) était de 59 (34 - 82) ans. Les patients présentaient un cancer pulmonaire (n=13), ORL (n=2), cutané (n=1), colorectal (n=1), et étaient traités par anti-PD1 (n=15) ou par anti-PD-L1 (n=2). La SSc était diagnostiquée en médiane (range) depuis 3.7 (0 - 30) ans avant le diagnostic de cancer. 2 (12%) patients avaient une sclérodémie avec anticorps ARN pol III. Les données de tolérance retrouvaient des effets secondaires immuno-médiés de grade I-II chez 11 patients (65%), et seulement 1 patient (6%) a présenté une toxicité endocrinologique de grade IV. 4 des 17 patients (23.5%) ont présenté une aggravation des symptômes (flare-up) de la SSc, avec une nouvelle atteinte d'organe chez 1 (6%) des patients. La durée médiane (range) de suivi des patients depuis initiation de l'ICI était de 12 (2 - 38) mois. **Conclusion :** Le profil de tolérance des ICI chez les patients ayant une SSc semble acceptable, sous réserve d'une surveillance rapprochée devant le risque d'effets indésirables et de recrudescence des symptômes de la SSc.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs : Monsieur le Professeur David LAUNAY, Monsieur le Docteur Jean-Marie MICHOT

Directrice de thèse : Madame le Docteur Alexandra FORESTIER