



**HAL**  
open science

## Effets indésirables rhumatologiques associés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : impact sur la survie globale

Leslie Adda, Benjamin Batteux, Zuzana Saidak, Claire Poulet, Jean-Philippe Arnault, Bruno Chauffert, Alice Séjourné

### ► To cite this version:

Leslie Adda, Benjamin Batteux, Zuzana Saidak, Claire Poulet, Jean-Philippe Arnault, et al.. Effets indésirables rhumatologiques associés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : impact sur la survie globale. *Revue du Rhumatisme*, 2022, 89 (2), pp.168-175. 10.1016/j.rhum.2021.10.564 . hal-04010475

HAL Id: hal-04010475

<https://u-picardie.hal.science/hal-04010475>

Submitted on 22 Jul 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Effets indésirables rhumatologiques associés aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire : impact sur la survie globale**

Leslie Adda<sup>1</sup> \*, Benjamin Batteux<sup>2,3,4</sup> \*, Zuzana Saidak<sup>5,6</sup> , Claire Poulet<sup>7</sup> , Jean-Philippe Arnault<sup>8</sup> , Bruno Chauffert<sup>9</sup> , Alice Séjourné<sup>3,9</sup>

\* Ces deux auteurs ont contribué à part égale

<sup>1</sup> Service de Pharmacie, CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens, France

<sup>2</sup> Centre Régional de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie Clinique, CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens, France

<sup>3</sup> Service de Rhumatologie, CH de Saint-Quentin, 02321 Saint-Quentin, France

<sup>4</sup> Laboratoire MP3CV, EA7517, Université de Picardie Jules Verne, 80054 Amiens, France

<sup>5</sup> Centre de Biologie Humaine, CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens, France

<sup>6</sup> Laboratoire CHIMERE, EA7516, Université de Picardie Jules Verne, 80054 Amiens, France

<sup>7</sup> Service de Pneumologie, CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens, France

<sup>8</sup> Service de Dermatologie, CHU Amiens-Picardie, 80 054 Amiens, France

<sup>9</sup> Service d'Oncologie médicale, CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens, France

Correspondance :

Leslie Adda, Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Rue du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens, France

Tel. : +330 322 087 140

E-mail : [leslie.adda@hotmail.fr](mailto:leslie.adda@hotmail.fr)

## RÉSUMÉ

**Objectifs :** les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (IPCI) entraînent fréquemment des effets indésirables immunologiques (irAEs, *Immune Related Adverse Events*), dont certains ont été associés à de meilleures réponses tumorales. Dans cette étude, nous avons évalué l'impact des effets indésirables rhumatologiques sur la survie globale (SG) et sur la réponse tumorale chez des patients traités par IPCI.

**Méthodes :** Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique ayant pour objectif l'analyse de la survie globale et de la réponse tumorale de patients traités par IPCI et ayant présenté un effet indésirable (EI) rhumatologique, en comparaison avec les patients n'ayant présenté aucun EI.

**Résultats :** Entre décembre 2010 et septembre 2018, 264 patients atteints de cancer de tous types ont été inclus. Quarante-trois patients (16,3 %) ont présenté au moins un EI rhumatologique. La SG médiane des patients ayant présenté un EI rhumatologique était significativement plus élevée que celle des patients sans EI : 131,6 semaines (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] [69,3 — non atteint]) vs. 42,7 semaines (IC95 % [25,6 — non atteint]), respectivement ( $P < 0,01$ ). Ce résultat restait significatif en analyse multivariée (hazard ratio [IC95 %] : 0,54 [0,30 — 0,97],  $P < 0,05$ ). De plus, la réponse tumorale était meilleure chez les patients ayant présenté un EI rhumatologique.

**Conclusions :** La survenue d'EI rhumatologique chez les patients traités par IPCI est associée à une meilleure SG et à une meilleure réponse tumorale. Il est donc essentiel de détecter ces EI rhumatologiques le plus précocement possible, afin de permettre une prise en charge rapide et optimale des patients, compte tenu de leur potentiel de réponse à long terme.

**Mots clés :** Arthrite ; Auto-immunité ; Biomarqueurs ; Immunothérapie ; Lymphocytes T

## 1. Introduction

Physiologiquement, les points de contrôle immunitaires régulent négativement les réponses inflammatoires consécutives à l'activation des lymphocytes T. Cependant, les cellules tumorales ont la capacité d'échapper au système immunitaire en activant des points de contrôles immunitaires [1]. Les points de contrôle *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4* (CTLA-4) et *Programmed Cell Death 1* (PD-1) sont actuellement utilisés en tant que cible thérapeutique dans le traitement des cancers. En effet, des inhibiteurs de point de contrôles immunitaires (IPI), tels que les anti-CTLA-4 (ipilimumab), les anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) et les anti-PD-L1 (avélumab, atezolizumab et durvalumab) ont été approuvés par la *Food and Drug Administration* ces dernières années, dans le traitement du mélanome, du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), du carcinome à cellules rénales (CCR), des cancers de la tête et du cou, du lymphome de Hodgkin ou du cancer urothélial. Ces traitements ont considérablement amélioré le pronostic des patients atteints de cancers avancés. Cependant, en levant les freins régulateurs de l'activation des lymphocytes T, les IPI peuvent entraîner une altération de la tolérance immunitaire, à l'origine de manifestations auto-immunes, communément désignées irAEs (*Immune-Related Adverse Events*, événements indésirables d'origines immunologiques). De nombreux organes peuvent être atteints, principalement la peau, le système digestif, les grandes endocrines, le foie et les poumons. La fréquence rapportée d'effets indésirables (EI) sous IPI varie, selon les études, entre 61 et 86 % des patients traités par anti-CTLA-4 [2,3] et entre 38 et 82 % des patients traités par anti-PD-1 [2,4]. Des atteintes rhumatologiques et musculo-squelettiques ont été décrites dans la littérature. Deux études prospectives récentes ont rapporté une incidence de 6,6 % [5] et de 3,5 % [6] de ces effets. Une grande variété de formes cliniques a été observée. Les arthralgies et les myalgies sont les manifestations les plus fréquemment retrouvées, avec une fréquence allant jusqu'à 26 % et 12 % sous anti-PD-1 [7], et jusqu'à 17 % et 13 % sous anti-CTLA-4 [8], respectivement. Des séries de cas rapportant des manifestations rhumatologiques sous IPI ont rapporté des tableaux cliniques de rhumatisme inflammatoire de type polyarthrite rhumatoïde (PR), pseudopolyarthrite rhizomélisque (PPR), rhumatisme psoriasique, ainsi que d'autres manifestations inflammatoires [8–10]. Ces manifestations apparaissent le plus souvent légères à modérées, même si de rares formes de myosites sévères ont été rapportées [11,12].

Selon plusieurs études, l'apparition d'irAEs sous IPCI serait associée à une meilleure réponse tumorale et à une meilleure survie globale (SG). Chez des patients atteints le mélanome [13] ou de CBNPC [14] traités par anti-PD-1, les irAEs sont associés à un taux de réponse tumorale plus élevé. Une amélioration de la SG associée aux irAEs a également été observée chez des patients atteints de mélanome [15–17], de CBNPC [18–20], de CCR [21] et de cancer gastrique [22]. De plus, certains types d'irAEs semblent particulièrement associés à de meilleurs pronostics. Les irAEs cutanés, comme le vitiligo dans le mélanome, ont été associés à une meilleure réponse tumorale [13] et à une meilleure SG [15,16]. De même, une meilleure SG a été observée chez les patients atteints de CBNPC ayant développé une toxicité thyroïdienne [23]. Ceci a également été observé avec les irAEs rhumatologiques, qui ont été associés à un taux de réponse tumorale plus élevé, par rapport aux patients sans irAEs [5,24]. De plus, dans une étude rétrospective, les patients atteints d'arthralgie ont montré une meilleure réponse au traitement, une amélioration de la survie sans progression (SSP) et une meilleure SG [25]. Néanmoins, cette question reste controversée, dans la mesure où certaines études ont conclu à une absence d'association entre l'apparition d'irAEs et la SG [26], ou ont rapporté une association entre l'apparition d'irAEs et une meilleure réponse tumorale sans amélioration de la SG [27].

Dans ce contexte, nous avons mené une étude de cohorte rétrospective monocentrique ayant pour objectif d'étudier l'association entre l'apparition d'EI rhumatologiques induits par les anti-PD-1 ou les anti-CTLA-4 et la SG et la réponse tumorale, chez des patients atteints de tout type de cancer. Nous avons également étudié l'association entre la SG et les EI dermatologiques, les EI endocrinologiques ou tout autre type d'EI, afin de savoir si leur apparition influait sur la SG de manière similaire aux EI rhumatologiques.

## **2. Méthodes**

### **2.1 Conception de l'étude**

Les patients âgés de 18 ans et plus ayant débuté un traitement par anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) et anti-PD-L1 (avelumab, atezolizumab et durvalumab) seuls ou en association, en pratique clinique courante au sein des services d'oncologie, de dermatologie, de pneumologie, d'hématologie et de gastro-entérologie de

décembre 2010 à septembre 2018 ont été inclus dans cette étude observationnelle rétrospective. Les patients ont été suivis jusqu'en mai 2019. Tous les patients recevant un IPCI ont été identifiés à l'aide des registres électroniques de l'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique. Les patients inclus dans des essais cliniques ou recevant une chimiothérapie, une thérapie ciblée concomitante à l'IPCI, ou souffrant de douleurs ostéo-articulaires dues à une maladie métastatique n'ont pas été inclus.

Cette étude a été approuvée par la Commission Nationale de la Protection des Données (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés [Paris, France]; numéro d'enregistrement : PI2018\_843\_0062). Les patients ont reçu des informations sur l'étude et étaient libres de refuser d'y participer. Conformément à la législation française sur les études non interventionnelles, l'approbation d'un comité d'examen expérimental n'a été ni requise ni demandée.

## **2.2. Recueil des caractéristiques démographiques**

Les caractéristiques démographiques (âge et sexe), l'indice de masse corporelle et les comorbidités ont été collectés rétrospectivement à partir des dossiers médicaux électroniques : le statut tabagique (défini comme « jamais » ou « actuel/passé »), la consommation d'alcool (définie comme consommation quotidienne ou non, quelle que soit la dose), les antécédents de maladie cardiovasculaire (incluant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs et thrombose veineuse profonde, présence ou absence de diabète sucré [quelle que soit la gravité], présence ou absence d'hypertension artérielle, présence ou absence de dyslipidémie), les antécédents de cancer et les antécédents d'autres maladies auto-immunes. Le type de cancer étudié, son statut métastatique et l'indice de performance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont été recueillis.

## **2.3 Évaluation des EI, de la réponse tumorale et de la SG**

Les EI ont été définis comme des événements indésirables imputables au traitement. Tous les EI liés aux IPCI ont été identifiés à partir des dossiers médicaux électroniques, suite à un diagnostic clinique ou biologique établi par le clinicien en charge du suivi, avec ou sans

intervention clinique (par exemple l'introduction de traitement ou la réalisation d'examens complémentaires). Les EI rhumatologiques ont été retenus s'ils étaient mentionnés dans au moins deux comptes rendus médicaux ou si l'introduction d'un médicament en lien avec une atteinte rhumatologique ou la réalisation d'un examen complémentaire ont été nécessaires. Les patients ont été inclus indépendamment d'un antécédent rhumatologique. Les EI rhumatologiques ont été systématiquement validés par deux rhumatologues (AS et BB), notamment pour s'assurer que les douleurs ostéo-articulaires n'étaient pas en lien avec des métastases, et pour catégoriser les EI rhumatologiques en arthrite ou arthralgie/myalgie. Les cas d'arthrites devaient être soit confirmés par un examen médical, soit par des examens complémentaires (par exemple une échographie). Les douleurs articulaires ou musculaires aiguës et subaiguës sans autre symptôme et apparues après le début du traitement par IPCI ont été classées comme arthralgie/myalgie. Pour les patients ayant des antécédents rhumatologiques, nous nous sommes assurés qu'ils n'ont pas présenté de symptômes similaires aux EI rhumatologiques au cours des mois précédant l'initiation de l'IPCI. En cas d'arthralgie associée à de l'arthrose, celle-ci n'était pas considérée comme un EI rhumatologique. Le grade de sévérité de l'ensemble des EI a été déterminé à l'aide des Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 5.0 [28].

La réponse tumorale a été définie selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1 et recueillie à partir des conclusions des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) et des résultats d'imagerie. Une bonne réponse au traitement incluait une réponse complète, une réponse partielle et une maladie stable, par opposition à une réponse dissociée (définie comme la diminution concomitante de certains éléments tumoraux et l'augmentation dans d'autres sites) ou à une progression de la maladie. La SG a été calculée à partir de la date d'introduction de l'IPCI jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date des dernières nouvelles.

## **2.4 Analyses statistiques**

En analyse descriptive, les variables catégorielles ont été exprimées en termes de nombre (pourcentage) et les variables continues en termes de moyenne  $\pm$  écart-type (ET) ou de

médiane (intervalle), selon la distribution des variables déterminée par un test de Shapiro-Wilk.

En analyse bivariée comparant les patients ayant présenté des EI rhumatologiques (groupe EI rhumatologique) et ceux n'en ayant pas présenté (groupe sans EI), les variables continues ont été comparées à l'aide du test  $t$  de Student ou d'un test de Wilcoxon (selon la distribution des variables), et les variables catégorielles ont été comparées à l'aide d'un test du chi-2 ou du test exact de Fisher. Des courbes de Kaplan Meier et un test du log-rank ont été réalisés pour comparer la SG entre le groupe EI rhumatologique et le groupe sans EI. En analyse multivariée, un modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé. Les variables significatives ( $P < 0,05$ ) de l'analyse bivariée, ainsi que les facteurs de mauvais pronostic les plus courants (c'est-à-dire l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, la consommation d'alcool, les antécédents de maladie cardiovasculaire, la durée du cancer et l'indice de performance de l'OMS), ont été inclus dans le modèle Cox. Si un patient avait plusieurs EI rhumatologiques, le premier était considéré dans les analyses.

La même méthodologie a été appliquée pour comparer la SG entre les EI rhumatologiques et les EI dermatologiques d'une part et les EI endocriniens d'autre part.

Afin de comparer notre population avec les données de la littérature, la même méthodologie a été appliquée pour comparer la SG entre les patients ayant présenté un EI indépendamment de son type (groupe EI) et ceux du groupe sans EI.

Afin d'identifier les facteurs prédictifs de la survenue d'EI rhumatologiques lors de l'utilisation de l'immunothérapie et de déterminer si la survenue d'un EI rhumatologique était prédictive de la réponse tumorale, des variables continues ont été comparées à l'aide du test  $t$  de Student ou du test de Wilcoxon (selon la distribution des variables) et les variables catégorielles ont été comparées à l'aide d'un test du chi-2 ou du test exact de Fisher. En analyse multivariée, une régression logistique a été effectuée. Les variables significativement associées aux EI rhumatologiques ( $P < 0,05$ ) dans l'analyse précédente ont été incluses dans le modèle.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R (version 3.6.0, R *Foundation for Statistical Computing*, Vienne, Autriche).



### **3. Résultats**

#### **3.1 Caractéristiques des patients**

Deux cent soixante-six patients ont débuté un traitement par ipilimumab, nivolumab ou pembrolizumab, en monothérapie ou en association, entre le 1<sup>er</sup> décembre 2010 et le 1<sup>er</sup> septembre 2018. Deux patients ont été exclus pour manque de données. Au total, 264 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 65,3 ± 12,5 ans. L'IPCI le plus prescrit était le nivolumab, avec 153 patients (58 %). Cinq patients ont reçu une association thérapeutique (nivolumab + ipilimumab). Aucun patient n'a été traité par anti-PD-L1. La majorité des cancers étaient pleuro-pulmonaires (46,2 %) et des mélanomes (33,7 %). Les données démographiques sont répertoriées dans le **tableau 1**.

#### **3.2 Description des EI**

##### *3.2.1 Description globale*

Au total, 50 EI rhumatologiques et 324 EI non rhumatologiques ont été identifiés, pour un total de 374 EI. Sur les 264 patients, 39,8 % n'ont eu aucun EI. Parmi les 374 EI, les plus fréquemment rapportés étaient cutanés (27,0 %), gastro-intestinaux (18,4 %), généraux (15,8 %), rhumatologiques (13,4 %) et endocriniens (11,2 %). Les effets les plus précoces étaient gastro-intestinaux (délai médian d'apparition de 8,1 semaines) et cutanés (délai médian d'apparition de 12 semaines); les effets les plus tardifs étaient hépatiques (délai médian d'apparition de 20,9 semaines).

##### *3.2.2 EI rhumatologiques*

Quarante-trois patients (16,3 %) ont présenté au moins un EI rhumatologique lié à l'IPCI. Trente-sept patients (86,1 %) n'ont eu qu'un seul EI rhumatologique, et six ont présenté plusieurs EI rhumatologiques distincts : 5 patients en ont eu 2 et 1 patient en a eu 3, pour un total de 50 EI rhumatologiques.

Trois patients (7 %) avaient des antécédents de rhumatisme inflammatoire d'origine auto-immune ou non (1 PR, 1 PPR, 1 spondylarthrite ankylosante [SA]), 5 patients (11,6 %) avaient des antécédents d'arthrite microcristalline) et 12 patients (27,9 %) avaient des antécédents

de maladie rhumatologique non inflammatoire. Sur les 50 EI rhumatologiques rapportés, 36 (72 %) étaient des arthralgies/myalgies et 14 (28 %) étaient des arthrites, dont 7 cas d'arthrite microcristalline (5 *de novo* et 2 poussées) et 7 cas de rhumatismes inflammatoires. Parmi les cas de rhumatismes inflammatoires, il y avait 4 (1,5 %) cas *de novo* (2 PPR, 1 PR et 1 syndrome *Remitting Seronegative Symetrical Synovitis with Pitting Edema* [RS3PE]) et 3 (1,1 %) poussées de maladies rhumatologiques préexistantes (1 PPR, 1 PR et 1 SA). Parmi les cas d'arthralgie/myalgie, 6 (16,7 %) étaient des poussées d'une affection rhumatologique existante.

Le délai médian de survenue des EI rhumatologiques était de 18 semaines suite à l'introduction du traitement, avec des valeurs extrêmes allant de 0,1 à 133 semaines. Parmi les 43 patients ayant présenté un EI rhumatologique, 39 (90 %) ont présenté au moins un autre type d'EI. Parmi ceux-ci, les plus fréquents étaient des effets indésirables cutanés (apparus chez 47 % des patients), gastro-intestinaux (35 %) et endocriniens (23 %).

La sévérité des EI était de grade 1 dans 50 % des cas (n = 25), de grade 2 dans 40 % des cas (n = 20) et de grade 3 dans 10 % des cas (n = 5 : 1 PPR *de novo*, 1 syndrome RS3PE, 1 arthrite microcristalline avec arthrite du genou, 1 cas d'aggravation de PR, 1 cas d'arthralgie). La plupart des EI rhumatologiques ont été résolus à l'aide d'antalgiques de palier I ou II ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des antalgiques de palier III ont été nécessaires pour trois patients : un cas d'arthrite microcristalline (grade 3), un cas de poussée de PR (grade 3) et un cas d'arthralgie de l'épaule (grade 2). Les arthrites microcristallines ont été traitées soit par de la colchicine, soit par une augmentation de dose d'allopurinol. L'utilisation d'immunosuppresseurs (corticostéroïdes et méthotrexate) a été nécessaire pour 9 patients, dont 5 patients ayant présenté un EI rhumatologique de grade 3. Dix-huit patients (41,9 %) ont bénéficié d'une consultation médicale ou de l'avis d'un médecin rhumatologue.

### **3.3 Effet des EI rhumatologiques vs. aucun EI sur la SG et la réponse tumorale**

Sur les 43 patients du groupe EI rhumatologique et sur les 105 patients du groupe sans EI, 17 patients et 51 patients sont décédés, respectivement. La SG médiane dans le groupe sans EI était de 42,7 semaines (intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) [25,6 — non atteint])

contre 132 semaines (IC 95 % [69,3 — non atteint]) dans le groupe EI rhumatologique (log-rank,  $P < 0,01$ ) (**Figure 1**).

En analyse multivariée, la SG était significativement supérieure dans le groupe EI rhumatologique par rapport au groupe sans EI (hazard ratio (HR) [IC95 %] : 0,54 [0,30 — 0,97],  $P < 0,05$ ). De plus, dans cette population, plus l'indice de performance OMS était élevé, plus la survie était faible (**tableau 2**).

Le taux de répondeurs était plus élevé dans le groupe EI rhumatologique que dans le groupe sans EI (76,8 % vs 21 % respectivement,  $P < 0,001$ , **tableau 3**). En analyse multivariée, la survenue d'un EI rhumatologique était fortement associée à une meilleure réponse tumorale (odds ratio (OR) [IC95 %] : 10,5 [3,96 — 230],  $P < 0,001$ , **tableau 4**).

### **3.4 Effet des EI rhumatologiques vs. EI dermatologiques sur la SG**

La SG n'était pas significativement différente entre le groupe EI dermatologique et le groupe EI rhumatologique (log-rank,  $P=NS$ , **Figure S1**, voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article). Dans cette population ( $n = 97$ , **Tableau S1**), 17 patients du groupe EI rhumatologique et 15 du groupe EI dermatologique sont décédés. La survie médiane dans le groupe EI dermatologique n'a pas été atteinte alors qu'elle était de 132 semaines (IC 95 % [69,3 — non atteint]) dans le groupe EI rhumatologique.

### **3.5 Effet des EI rhumatologiques vs. EI endocrinologiques sur la SG**

La SG n'était pas significativement différente entre le groupe EI endocrinologique et le groupe EI rhumatologique (log-rank,  $P=NS$ , **figure S2**). Dans cette population ( $n = 74$ , **tableau S2**), 17 patients dans le groupe EI rhumatologique et 9 dans le groupe EI endocrinologique sont décédés. La survie médiane dans le groupe EI endocrinologique n'a pas été atteinte.

### **3.6 Effet des EI vs. aucun EI sur SG**

La survie médiane dans le groupe EI n'a pas été atteinte alors qu'elle était de 42,7 semaines (IC95 % [25,6 — non atteint]) dans le groupe sans EI (log-rank,  $P < 0,001$ , **figure S3**). Dans

cette population (n = 264, **tableau S3**), 56 patients du groupe ayant présenté un EI et 51 patients du groupe sans EI sont décédés. En analyse multivariée, la SG était significativement plus élevée dans le groupe EI comparativement au groupe sans EI (HR [IC95 %] : 0,44 [0,29 — 0,68],  $P < 0,001$ , **figure S4**). En outre, un indice de performance OMS élevé au moment de l'introduction de l'IPCI était associé à une survie plus faible.

#### 4. Discussion

Dans cette étude, nous avons montré que les EI rhumatologiques sous IPCI sont associés à une meilleure SG. En effet, la survie médiane dans le groupe EI rhumatologique était significativement plus élevée que dans le groupe sans EI, atteignant 132 semaines et 42,7 semaines, respectivement. Ces résultats ont été confirmés en analyse multivariée. Nos observations sont concordantes avec celles obtenues dans des études comparant la SG de patients sans EI à celle de patients souffrant d'arthralgie [25], d'au moins un EI [15,17–22], d'un EI thyroïdien [18] ou d'un EI dermatologique [15,16]. De plus, nous avons observé une meilleure réponse tumorale dans le groupe EI rhumatologique, avec 76,8 % de répondeurs, par rapport au groupe sans EI, avec 21 % de répondeurs. Nos résultats confirment les conclusions récentes de l'étude de Kostine *et al.* [5], dans laquelle les patients présentant des EI rhumatologiques avaient un taux de réponse tumorale de 85,7 % contre 35,3 % chez les patients sans EI, et également celles de l'étude de Liew *et al.* [24], dans laquelle les EI rhumatologiques étaient plus fréquents chez les patients présentant une bonne réponse au traitement (risque relatif de 11,2 — IC95 % [2,65 — 46,98]). Par conséquent, la survenue d'un EI rhumatologique pourrait être un facteur prédictif de meilleure survie chez les patients traités par des IPCI.

Une hypothèse possible est que l'apparition d'une toxicité d'ordre immunologique induite par les IPCI refléterait la bonne réponse des lymphocytes T dirigés contre les antigènes tumoraux, conduisant à une activité anti-tumorale dans les tissus tumoraux, mais également à des effets délétères dans les tissus sains [29]. La lyse des cellules tumorales par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques entraîne la libération d'antigènes et de néo-antigènes tumoraux pouvant être à l'origine d'une réactivité croisée avec les tissus sains. Ce phénomène, désigné « extension d'épitopes », ainsi qu'une activation « en spectateur » des

lymphocytes T, pourraient constituer des hypothèses expliquant l'apparition des irAEs [29–31], y compris des atteintes rhumatologiques et musculo-squelettiques.

En plus des EI rhumatologiques, nous avons observé que l'indice de performance de l'OMS influençait la SG. En analyse multivariée, les patients ayant un indice OMS à 0 au début du traitement par immunothérapie avaient une meilleure SG que les patients ayant un indice OMS plus élevé.

D'après la littérature, les patients atteints de mélanome auraient un meilleur taux de réponse tumorale par rapport aux patients atteints d'autres types de cancer (CBNPC, CCR et carcinome de la tête et du cou) [32]. Cependant, au sein de notre cohorte, nous n'avons pas retrouvé d'association entre mélanome et SG en analyse multivariée : par rapport à d'autres types de cancer, le mélanome n'était associé ni à une meilleure SG ni à une meilleure réponse tumorale.

L'étude des facteurs associés à l'efficacité des IPCI apparaît particulièrement intéressante, dans la mesure où seule une proportion limitée de patients répond au traitement [32]. L'identification de marqueurs de réponse prédictive pour les IPCI est actuellement un domaine de recherche majeur en immunothérapie anti-tumorale. Néanmoins, l'hypothèse selon laquelle l'apparition d'EI rhumatologique pourrait être un marqueur précoce de la réponse tumorale semble difficile à utiliser en pratique clinique courante. En effet, dans cette étude, le délai médian d'apparition des EI rhumatologiques était de 18 semaines, alors que la première évaluation radiologique avait lieu plus tôt, généralement entre 9 et 12 semaines après le début du traitement. Par ailleurs, ce délai médian de 18 semaines était cohérent avec les données de la littérature et se situait dans la fourchette des valeurs médianes extrêmes rapportées, allant de 4 à 45 semaines [6, 10, 33].

Dans notre population, la SG ne différait pas de manière significative entre les groupes EI rhumatologique vs. EI dermatologique et les groupes EI rhumatologique vs. EI endocrinologique. Dans la littérature, l'apparition d'un EI dermatologique [14,15] ou d'un EI endocrinologique [18,23] a été identifiée comme prédictive d'une meilleure SG. Par conséquent, en plus des EI dermatologiques ou des EI endocrinologiques, la survenue d'un EI rhumatologique pourrait de la même manière être considérée comme un facteur associé à une meilleure SG. Nous avons également étudié si l'apparition d'EI (indépendamment de leur type) était associée à une meilleure réponse tumorale et à une meilleure SG par rapport

aux patients sans EI. La survie médiane dans le groupe sans EI était de 42,7 semaines, alors qu'elle n'était pas atteinte dans le groupe avec EI. Les analyses multivariées ont confirmé que la SG, ainsi que la réponse tumorale, étaient significativement meilleures dans le groupe EI comparativement au groupe sans EI. Nos résultats sont donc cohérents à ceux obtenus dans de précédentes études évaluant différents types de cancer [15,17–22].

L'utilisation d'immunosuppresseurs (corticostéroïdes et méthotrexate) a été nécessaire chez une minorité de patients (21 %). Les données actuelles suggèrent qu'ils doivent être utilisés avec prudence, surtout en début de traitement, en raison de leur effet délétère sur la SG [34,35]. Au sein de notre cohorte, leur utilisation a été décidée collégialement, entre l'oncologue référent et un rhumatologue dans la majorité des cas (6 cas sur 9). Compte tenu du faible nombre de patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur, nous n'avons pas pu étudier leur impact sur la SG dans notre population pouvant occasionner un biais d'interprétation. La majorité des EI rhumatologiques observés dans cette étude étaient peu sévères (90 % étaient de grade 1 ou 2). Aucune interruption temporaire ou permanente des IPCI n'a été nécessaire. Ceci est particulièrement intéressant, car, comme le montre cette étude, les patients souffrant d'EI rhumatologiques sont plus susceptibles de bien répondre aux IPCI, et l'interruption prématurée du traitement en raison d'une toxicité grave pourrait être délétère. De plus, à l'exception de deux patients, tous les EI rhumatologiques ont été résolus à la fin du suivi. Le degré de sévérité des EI rhumatologiques décrits a rarement été rapporté dans la littérature. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la classification CTCAE utilisée par les oncologues dans les essais thérapeutiques des IPCI pourrait ne pas être totalement appropriée à la gradation des EI rhumatologiques, en raison de leur hétérogénéité, notamment en ce qui concerne les manifestations rhumatologiques rares. En effet, si la gradation des EI rhumatologiques est effectuée par les rhumatologues, il pourrait y avoir une certaine confusion, dans la mesure où la classification CTCAE diffère de leurs critères d'évaluation habituels, tels que le *Disease Activity Score* ou le *Rheumatology Common Toxicity Criteria* utilisés dans les essais cliniques de rhumatologie [36]. À l'exception de rares cas signalés [10], relativement peu d'EI rhumatologiques semblent être à l'origine d'une interruption de traitement. Dans cette étude, moins de la moitié des patients (41,9 %) ayant subi un EI rhumatologique a été examinée par un rhumatologue. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'au cours des premières années d'utilisation des IPCI, les oncologues

n'étaient peut-être pas suffisamment sensibilisés au diagnostic des EI rhumatologiques. De plus, après avoir examiné les comptes rendus médicaux, nous avons remarqué que certains patients auraient eu besoin d'examens complémentaires ou d'une prise en charge optimisée de leurs EI rhumatologiques. C'est pourquoi nous recommandons une consultation avec un rhumatologue dès les premiers signes cliniques chez des patients traités par IPCI. Dans notre centre, cette étude a sensibilisé les oncologues et le nombre de consultations rhumatologiques spécialisées a augmenté par la suite.

La combinaison d'IPCI (nivolumab + ipilimumab) est associée à un taux plus élevé d'EI [37], ce qui n'était pas le cas dans cette étude, probablement en raison d'un manque de puissance statistique (n = 5 patients).

Notre étude comportait plusieurs limites. Tout d'abord, deux patients ont été exclus en raison d'un manque de données. De plus, en raison de la nature rétrospective de l'étude, les données concernant les EI rhumatologiques ont été recueillies à partir de rapports médicaux et ces EI rhumatologiques n'ont pas été systématiquement évalués par un rhumatologue. Nous avons collecté tous les EI rhumatologiques imputables aux IPCI, même les moins sévères, dans la mesure où ils étaient apparus au cours du traitement. De la même manière, nous avons choisi de collecter tous les EI rhumatologiques après l'initiation des IPCI, même si leur caractère immunologique était incertain. En effet, il semble difficile d'exclure toute implication immunitaire dans les manifestations de type arthralgie/myalgie, d'autant plus que, chez certains patients, une inflammation subclinique ne pouvait pas être exclue en l'absence d'examens complémentaires (par imagerie ou par analyses biologiques). Ceci pourrait expliquer l'incidence relativement élevée des EI rhumatologiques dans cette étude, en comparaison avec d'autres études prospectives [5,6] ou rétrospectives [24]. Néanmoins, l'incidence des rhumatismes inflammatoires *de novo* était relativement faible (1,5 %) et cohérente avec les données précédemment publiées [6,24]. Certains patients souffraient de comorbidités sévères liées au cancer (altération de l'état général, douleurs liées aux métastases, etc.), voire liées à l'IPCI (principalement des troubles digestifs ou pulmonaires). Dans un tel contexte, la recherche de symptômes rhumatologiques pourrait avoir été reléguée au second plan ou avoir été rendue plus complexe, notamment chez les patients dont l'indice de performance OMS était élevé ou chez des patients traités par analgésiques

puissants, masquant d'éventuelles douleurs articulaires ou musculaires. Cela pourrait expliquer la différence d'indice OMS entre le groupe EI rhumatologique et le groupe sans EI.

En conclusion, les atteintes rhumatologiques et musculo-squelettiques induites par les IPCI sont associées à une amélioration de la SG et à une meilleure réponse tumorale. Elles pourraient donc être un facteur prédictif de meilleure SG. Touchant 16,3 % des patients traités par IPCI, ces atteintes étaient généralement peu sévères et pouvaient être traitées sans arrêt temporaire ou définitif du traitement. Ces résultats sont encourageants compte tenu du potentiel de réponse à long terme de ces patients. Dans ce contexte, la recherche des EI rhumatologiques et leur prise en charge précoce semblent être essentielles, afin de maintenir chez ces patients une qualité de vie aussi satisfaisante que possible.



## **Contributeurs**

LA, BB et AS ont contribué à la conception de l'étude et à l'acquisition de données ; LA, BB, ZS, BC et AS ont contribué à l'analyse et à l'interprétation des résultats. Tous les auteurs ont contribué à la rédaction et/ou à la révision du manuscrit.

## **Financement**

Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique d'un organisme de financement du secteur public, commercial ou à but non lucratif.

## **Conflits d'intérêts**

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêts en lien avec cette étude.

## **Éthique et consentement**

Cette étude a été approuvée par la Commission Nationale de la Protection des Données (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés [Paris, France] ; numéro d'enregistrement : PI2018\_843\_0062). Les patients ont reçu des informations sur l'étude et étaient libres de refuser d'y participer. Conformément à la législation française sur les études non interventionnelles, l'approbation d'un comité d'examen expérimental n'a été ni requise ni demandée.

## Références

- [1] Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol* 2006;90:51–81.
- [2] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.
- [3] Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS, MDX010-20 Investigators. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013;119:1675–82.
- [4] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–54.
- [5] Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:393–8.
- [6] Lidar M, Giat E, Garelick D, Horowitz Y, Amital H, Steinberg-Silman Y, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev* 2018;17:284–9.
- [7] Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k793.
- [8] Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res* 2017;69:1751–63.
- [9] Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1747–50.
- [10] Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open* 2017;3:e000412.
- [11] Anquetil C, Salem J-E, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis. *Circulation* 2018;138:743–5.
- [12] Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789–801.
- [13] Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016;152:45–51.
- [14] Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, et al. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2017;12:1798–805.

- [15] Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res* 2016;22:886–94.
- [16] Teulings H-E, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:773–81.
- [17] Okada N, Kawazoe H, Takechi K, Matsudate Y, Utsunomiya R, Zamami Y, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Clinical Efficacy in Patients with Melanoma Treated With Nivolumab: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Ther* 2019;41:59–67.
- [18] Owen DH, Wei L, Bertino EM, Edd T, Villalona-Calero MA, He K, et al. Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2018;19:e893–900.
- [19] Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer Amst Neth* 2018;115:71–4.
- [20] Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4.
- [21] Verzoni E, Cartenì G, Cortesi E, Giannarelli D, De Giglio A, Sabbatini R, et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer* 2019;7:99.
- [22] Masuda K, Shoji H, Nagashima K, Yamamoto S, Ishikawa M, Imazeki H, et al. Correlation between immune-related adverse events and prognosis in patients with gastric cancer treated with nivolumab. *BMC Cancer* 2019;19:974.
- [23] Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:583–9.
- [24] Liew DFL, Leung JLY, Liu B, Cebon J, Frauman AG, Buchanan RRC. Association of good oncological response to therapy with the development of rheumatic immune-related adverse events following PD-1 inhibitor therapy. *Int J Rheum Dis* 2019;22:297–302.
- [25] Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, Anwar H, Dimitrakopoulou-Strauss A, Weber TF, et al. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother Cll* 2018;67:175–82.
- [26] Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:3193–8.
- [27] Judd J, Zibelman M, Handorf E, O'Neill J, Ramamurthy C, Bentota S, et al. Immune-Related Adverse Events as a Biomarker in Non-Melanoma Patients Treated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors. *The Oncologist* 2017;22:1232–7.
- [28] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017:155.

- [29] Passat T, Touchefeu Y, Gervois N, Jarry A, Bossard C, Bennouna J. [Physiopathological mechanisms of immune-related adverse events induced by anti-CTLA-4, anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies in cancer treatment]. *Bull Cancer (Paris)* 2018;105:1033–41.
- [30] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2016;54:139–48.
- [31] June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med* 2017;23:540–7.
- [32] Matsuki E, Younes A. Checkpoint Inhibitors and Other Immune Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17:31.
- [33] Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot J-M, Robert C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer* 2017;82:34–44.
- [34] Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos F-X, Routier E, et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide Multicenter Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* n.d.;0.
- [35] Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2872–8.
- [36] Zhong H, Zhou J, Xu D, Zeng X. Rheumatic immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Asia Pac J Clin Oncol* 2020.
- [37] Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1480–92.

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population de l'étude et comparaison entre les groupes EIR et sans EI**

	Population n = 264	Groupe sans EI n = 105	Groupe EIR n = 43
<b>Âge (années), <i>m ± ds</i></b>	65,3 ± 12,5	65,1 ± 11,8	65,1 ± 10,4
<b>Sexe</b>			
Homme, <i>n (%)</i>	171 (64,8)	73 (69,5)	29 (67,4)
Femme, <i>n (%)</i>	93 (35,2)	32 (30,5)	14 (32,6)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>), <i>m ± ds</i></b>	25,4 ± 5,8	24,5 ± 5,38	27,0 ± 4,85**
<b>Indice de performance OMS</b>			
0, <i>n (%)</i>	92 (34,8)	20 (19,0)	21 (48,8)
1, <i>n (%)</i>	111 (42,0)	45 (42,9)	16 (37,2)
2, <i>n (%)</i>	41 (15,5)	23 (21,9)	5 (11,6)**
3, <i>n (%)</i>	14 (5,3)	12 (11,4)	1 (2,3)
4, <i>n (%)</i>	6 (2,3)	5 (4,8)	0
<b>Tabagisme (actuel ou passé), <i>n (%)</i></b>	180 (68,2)	80 (76,1)	27 (62,8)*
<b>Consommation d'alcool</b>	71 (26,9)	33 (31,4)	9 (20,9)
<b>Antécédent de maladie rhumatologique</b>	65 (24,6)	28 (26,7)	20 (39,5)
Non-inflammatoire, <i>n (%)</i>	52 (19,7)	23 (21,9)	12 (27,9)
Auto-immune, <i>n (%)</i>	1 (0,4)	0	1 (2,3)
Inflammatoire, <i>n (%)</i>	2 (0,8)	1 (1,0)	2 (2,3)
Microcristalline, <i>n (%)</i>	12 (4,5)	5 (4,8)	5 (11,6)
<b>Antécédent de maladie auto-immune<sup>1</sup>, <i>n (%)</i></b>	24 (9,1)	10 (9,5)	3 (7,0)
<b>Type tumoral</b>			
Poumon, <i>n (%)</i>	123 (46,2)	57 (54,3)	18 (41,9)
Mélanome, <i>n (%)</i>	89 (33,7)	18 (17,1)	20 (46,5)***
Rénal, <i>n (%)</i>	23 (8,7)	12 (11,4)	4 (9,3)
Urothélial, <i>n (%)</i>	1 (0,4)	0	0
Tête et cou, <i>n (%)</i>	12 (4,5)	9 (8,6)	1 (2,3)
Lymphome de Hodgkin, <i>n (%)</i>	4 (1,5)	1 (1,0)	0
Digestif, <i>n (%)</i>	2 (0,8)	0	0
Carcinome spinocellulaire, <i>n (%)</i>	1 (0,4)	1 (1,0)	0
Adénocarcinome d'origine indéterminée, <i>n (%)</i>	5 (1,9)	3 (2,9)	0
Carcinome spinocellulaire d'origine indéterminée, <i>n (%)</i>	4 (1,5)	3 (2,9)	0
<b>Cancer métastatique, <i>n (%)</i></b>	209 (79,1)	82 (78,1)	33 (76,7)
<b>Durée du cancer (mois), <i>med [min – max]</i></b>	15,7 [0,4 – 236]	12,5 [0,8 – 145]	15,7 [0,4 – 214]
<b>IPCI</b>			
Nivolumab, <i>n (%)</i>	158 (59,8)	78 (74,3)	23 (53,5)*
Pembrolizumab, <i>n (%)</i>	91 (34,5)	26 (24,8)	17 (39,5)
Ipilimumab, <i>n (%)</i>	15 (5,7)	2 (1,9)	4 (9,3)
Nivolumab + ipilimumab, <i>n (%)</i>	5 (1,9)	1 (1,0)	1 (2,3)

<sup>1</sup> Thyroïdite auto-immune, maladie de Basedow, psoriasis, eczéma, hépatite, maladie inflammatoire de l'intestin

*ds*, déviation standard; *EI*, effets indésirables; *EIR*, effet indésirable rhumatologique; *IPCI*, inhibiteur de point de contrôle immunitaire; *m*, moyenne; *max*, maximum; *med*, médiane; *min*, minimum; *OMS*, organisation mondiale de la santé

\*P < 0,05; \*\*P < 0,01; \*\*\*P < 0,001

**Tableau 2 : Analyse multivariée (modèle de Cox) effet des facteurs prédictifs sur la survie globale**

	N (%)	Modèle non ajusté	Modèle ajusté
		HR (IC95%)	HR (IC95%)
<b>Âge</b>	148 (100)	0,99 (0,97 – 1,02)	1,00 (0,97 – 1,02)
<b>Indice de masse corporelle</b>	148 (100)	0,95 (0,91 – 1,00)	1,01 (0,95 – 1,07)
<b>Durée du cancer</b>	148 (100)	0,99 (0,98 – 1,00)	0,99 (0,98 – 1,00)
<b>Sexe</b>			
Homme	102 (68,9)	Référence	Référence
Femme	46 (31,1)	0,81 (0,47 – 1,39)	0,79 (0,44 – 1,41)
<b>Antécédent de maladie cardio-vasculaire</b>			
Absence de maladie cardiovasculaire	52 (35,1)	Référence	Référence
Présence de maladie cardiovasculaire	96 (64,9)	0,87 (0,53 – 1,42)	0,69 (0,40 – 1,19)
<b>Indice de performance OMS</b>			
0	41 (27,7)	Référence	Référence
1	61 (41,2)	2,02 (1,02 – 4,01)*	2,39 (1,04 – 5,49)*
2	28 (18,9)	6,14 (2,90 – 13,0)***	7,85 (3,09 – 20,0)***
> 3	18 (12,2)	5,80 (2,56 – 13,1)***	5,51 (2,08 – 14,6)***
<b>Tabagisme</b>			
Jamais	41 (27,7)	Référence	Référence
Actuel ou passé	107 (72,3)	1,85 (1,02 – 3,34)*	1,06 (0,51 – 2,23)
<b>Consommation d'alcool</b>			
Non	106 (71,2)	Référence	Référence
Oui	42 (28,8)	1,47 (0,89 – 2,46)	0,99 (0,98 – 1,00)
<b>Type tumoral</b>			
Autres	110 (74,3)	Référence	Référence
Mélanome	38 (25,7)	0,47 (0,26 – 0,87)**	1,26 (0,55 – 2,91)
<b>EI rhumatologiques</b>			
Non	105 (70,9)	Référence	Référence
Oui	43 (29,1)	0,45 (0,26 – 0,79)**	0,54 (0,30 – 0,97)*

IC, intervalle de confiance ; HR, hazard ratio ; OMS, organisation mondiale de la santé

\*P < 0,05 ; \*\*P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001

**Tableau 3 : Description de la meilleure réponse tumorale (selon les critères RECIST) dans les groupes sans EI et EIR**

	<b>Groupe sans EI n = 105</b>	<b>Groupe EIR n = 43</b>
<b>Répondeurs, n (%)</b>	22 (21,0)	33 (76,8)***
Réponse complète, n (%)	4 (3,8)	4 (9,3)
Réponse partielle, n (%)	4 (3,8)	8 (18,6)**
Stabilité, n (%)	14 (13,3)	21 (48,8)***
<b>Non-répondeurs, n (%)</b>	71 (67,6)	9 (20,9)***
<b>Réponse dissociée</b>	2 (1,9)	1 (2,3)
<b>Inconnu<sup>1</sup>, n (%)</b>	10 (9,5)	0
<b>Délai de réponse (semaine), med [min – max] (n' = 138<sup>1</sup>)</b>	n' = 95, 9,2 [3,6 – 71]	n' = 43, 12,7 [6,4 – 121]***

<sup>1</sup> Réponse non connue pour 10 patients

ds, déviation standard ; EIR, effet indésirable ; EIR, effet indésirable rhumatologique ; m, moyenne ; max, maximum ; med, médiane ; min, minimum ; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

\*\*P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001

**Tableau 4 : Analyse multivariée (régression logistique) étude de l'association des différents paramètres sur l'apparition des EIR**

	N (%)	Modèle non ajusté	Modèle ajusté
		OR (IC95%)	OR (IC95%)
<b>Indice de masse corporelle</b>	138 (100)	1,09 (1,02 – 1,17)*	1,02 (0,92 – 1,13)
<b>Durée du traitement par IPCI</b>	138 (100)	1,02 (1,00 – 1,05)*	0,98 (0,95 – 1,01)
<b>Indice de performance OMS</b>			
0	39 (28,3)	Référence	Référence
1	56 (40,6)	0,34 (0,14 – 0,77)*	4,68 (0,62 – 98,1)
2	27 (19,6)	0,21 (0,06 – 0,61)**	3,48 (0,51 – 74,5)
> 3	16 (11,5)	0,06 (0,00 – 0,31)**	3,01 (0,36 – 66,9)
<b>Tabagisme</b>			
Jamais	38 (27,5)	Référence	Référence
Actuel ou passé	100 (72,5)	0,53 (0,25 – 1,14)	1,16 (0,39 – 3,64)
<b>Type tumoral</b>			
Autre	102 (73,9)	Référence	Référence
Mélanome	36 (26,1)	4,2 (1,93 – 9,34)***	2,49 (0,58 – 11,24)
<b>Nivolumab</b>			
Non	45 (32,6)	Référence	Référence
Oui	93 (67,4)	0,40 (0,19 – 0,83)*	1,14 (0,39 – 3,53)
<b>Répondeurs</b>			
Non	83 (60,1)	Référence	Référence
Oui	55 (39,9)	10,95 (4,82 – 26,8)***	9,67 (3,59 – 23,3)***

*EIR, effet indésirable rhumatologique ; IC, intervalle de confiance ; IPCI, inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; OMS, organisation mondiale de la santé ; OR, odds ratio*

\*P < 0,05 ; \*\*P < 0,01 ; \*\*\*P < 0,001



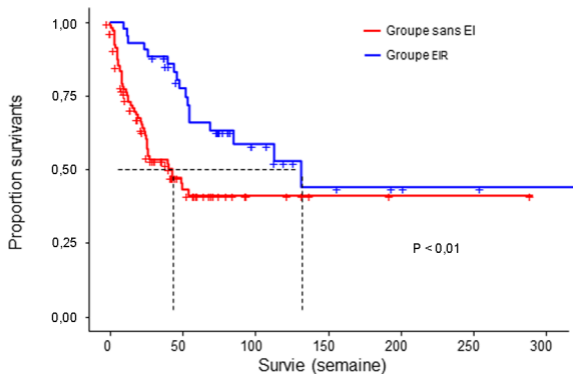
## LÉGENDES DES FIGURES

### **Figure 1 : Survie globale dans les groupes EIR et sans EI**

Courbes de Kaplan-Meier du groupe EIR (n=43) et du groupe sans EI (n=105)

*EI, effet indésirable ; EIR, effet indésirable rhumatologique*

## Survie Globale



## Nombre à risque

Groupe sans EI	105	22	5	2	1	1	0
Groupe EIR	43	27	11	5	3	2	1
	0	50	100	150	200	250	300
	Survie (semaine)						