

Événements indésirables rhumatismaux liés au système immunitaire associés aux IPCI pour le cancer : bientôt dans une clinique près de chez vous!

par Carrie Ye, M.D., FRCPC, Shahin Jamal, M.D., FRCPC et Marie Hudson, M.D., FRCPC

Cas :

Anna, 71 ans, est atteinte d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique évoluant malgré trois mois de chimiothérapie classique. Le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %.

Elle commence à recevoir du pembrolizumab (un inhibiteur de point de contrôle immunitaire [IPCI] ciblant PD-1) par voie intraveineuse (IV) toutes les trois semaines. Après la deuxième perfusion, elle ressent de la douleur et présente de l'enflure à la cheville gauche. À la suite des infusions subséquentes de pembrolizumab des six semaines suivantes, ses symptômes évoluent, atteignant ses épaules, ses poignets et ses articulations métacarpophalangiennes (MCP) ainsi qu'interphalangiennes proximales (IPP). Elle ne présente aucun événement indésirable (EI) lié à son traitement par l'IPCI.

Une consultation en rhumatologie permet de poser un diagnostic de polyarthrite inflammatoire avec 11 articulations tuméfiées et 14 articulations sensibles. La revue des systèmes et l'examen physique sont, par ailleurs, sans particularité, et la patiente semble généralement bien. Des analyses sanguines révèlent un taux de protéine C réactive (PCR) de 40,0 mg/L (augmentation de 5,0 mg/L par rapport à la valeur de départ, avant l'amorce du pembrolizumab) et des résultats négatifs pour les anticorps antinucléaires (AAN), le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-CCP. Une échographie permet de confirmer une synovite des poignets et des articulations MCP. Elle commence la prise quotidienne de 400 mg d'hydroxychloroquine (HCQ) par voie orale, sans prednisone. Quant au pembrolizumab, celui-ci est interrompu temporairement en raison d'une dose et repris dès l'amélioration de ses symptômes arthritiques.

Deux mois après le début du traitement par l'HCQ, elle est totalement asymptomatique et n'a plus aucune articulation sensible ou tuméfiée. Une échographie confirme la résolution des modifications observées par l'échelle de gris et le Doppler. Dix-huit mois plus tard, son CPNPC de stade 4 demeure stable. Elle est traitée par 14 cycles de pembrolizumab (en association avec l'HCQ) avec succès, sans récurrence de l'arthrite inflammatoire.



Discussion :

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI) sont des anticorps monoclonaux qui modulent les signaux immunitaires et qui utilisent le système immunitaire d'une personne pour combattre les cellules cancéreuses. Les cibles de ces anticorps comprennent la protéine 4 associée au lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) et la protéine de mort cellulaire programmé 1 (PD-1). Le succès de ces nouveaux agents est incroyable et révolutionne le traitement du cancer. Les personnes présentant des tumeurs métastatiques réfractaires parviennent maintenant à une stabilisation de leur cancer et, parfois, à une rémission à long terme. Depuis l'homologation du premier IPCI, l'ipilimumab, pour le traitement du mélanome métastatique en 2011, plusieurs autres ont suivi pour de nombreux types de tumeurs, ce qui établit de nouvelles normes en matière de traitement du cancer. Ce changement de paradigme thérapeutique en oncologie s'apparente au changement survenu en rhumatologie après l'introduction des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF).

Même si les IPCI ont permis de sauver des vies, il n'est pas étonnant que lorsque les « freins » naturels du système immunitaire sont inhibés, des événements indésirables liés au système immunitaire (EIsi), importants et souvent graves, surviennent. L'apparition de tels événements indésirables est fréquente avec une prévalence de déclaration atteignant jusqu'à 60 % en monothérapie et 90 % en traitement d'association. Essentiellement, ils peuvent toucher chaque organe du système, mais ils touchent plus souvent la peau, l'appareil gastrointestinal, les glandes endocrines, les reins et le foie. Les EIsi rhumatismaux déclarés comprennent l'arthrite inflammatoire (AI), la spondylarthropathie, le syndrome apparenté à la pseudo-polyarthrite rhizomélisque, la myosite inflammatoire, la vascularite, les symptômes de sécheresse, la maladie de Raynaud et la sarcoïdose. Ils peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, en monothérapie ou en traitement d'association (en particulier avec d'autres systèmes organiques) et peuvent ou non se résoudre par l'abandon du traitement par les IPCI.

Même si les EIsi rhumatismaux ressemblent souvent à des maladies rhumatismales classiques, la majorité des cas sont séronégatifs et l'évolution naturelle ainsi que le pronostic demeurent

largement inconnus. Par exemple, nous ignorons si l'arthrite inflammatoire non traitée associée aux IPCI entraîne une maladie érosive ou déformante. Un traitement précoce et agressif est-il urgent? Devrait-on utiliser la stratégie de « traitement axé sur des cibles »? On compte également de nombreux aspects importants liés au traitement optimal, y compris le type et la durée du traitement immunosuppresseur à utiliser, l'effet des antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) sur les Elsi et l'interférence possible de l'immunosuppression avec les bienfaits antitumoraux des IPCI. Ce dernier élément est particulièrement préoccupant étant donné que la plupart des études indiquent que les patients qui présentent des Elsi découlant des IPCI présentent également de meilleures réponses tumorales. L'amorce de l'immunosuppression diminuera-t-elle leur probabilité de présenter une réponse tumorale?

Par ailleurs, les données sont rares sur les patients présentant une maladie auto-immune préexistante et leur « admissibilité » au traitement anticancéreux par les IPCI. Dans la majorité des études, les patients présentant une maladie auto-immune sous-jacente ont été exclus. Comme nous l'indique notre expérience en pratique clinique, nos patients sont souvent susceptibles de présenter un cancer, en particulier un mélanome. Devraient-ils être tout de même admissibles pour ce traitement possiblement salvateur de leur cancer?

Le degré de gravité des Elsi est évalué selon les *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), une échelle allant d'une légère toxicité (stade 1) à une toxicité mortelle (stade 5). La plupart des Elsi musculosquelettiques déclarés à ce jour sont de stade 1 à 3, même si de plus graves ont été décrits. Des cas d'arthralgie ont été signalés chez 4 à 22 % des patients recevant un traitement par des IPCI, parmi lesquels entre 1 et 7 % ont été jugés comme présentant une AI.

Le Groupe de travail sur la prise en charge de la toxicité de la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) a formulé des recommandations propres à un système pour la gestion des toxicités associées aux IPCI. Pour l'AI de stade 1, ils recommandent la poursuite du traitement par les IPCI, ainsi que le traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de la prednisone à 10-20 mg tous les jours ou des injections intra-articulaires de corticostéroïdes. L'AI de stade 2 justifie la considération de l'interruption des IPCI, l'aiguillage vers une consultation en rhumatologie et la prednisone à une dose variant entre 20 mg/jour et 1 mg/kg/jour, au besoin. L'AI de stade 3 nécessite l'interruption des IPCI, l'aiguillage vers une consultation en rhumatologie, la prednisone à 1 mg/kg/jour et la considération d'un traitement immunosuppresseur supplémentaire comme le méthotrexate, la sulfasalazine, le léflunomide et les inhibiteurs du TNE.

Dans le cas présenté ci-dessus, les Elsi d'Anna seraient classés comme une AI de stade 2. Son traitement par les IPCI a été interrompu pendant six semaines (une dose sautée) lorsque son arthrite était à son degré le plus intense. Heureusement, elle a répondu à l'hydroxychloroquine, n'a pas nécessité de prednisone



Le groupe CanRIO à Toronto en juin 2018 pour sa réunion inaugurale.

ou d'autres ARMM et elle a été en mesure de reprendre le pembrolizumab sans récurrence de son arthrite ni apparition d'autres Elsi. Elle a continué à présenter une bonne réponse tumorale.

Même si les recommandations de la SITC représentent un bon point de départ pour la prise en charge des Elsi, elles sont issues d'opinions d'experts et ne portent pas précisément sur les Elsi rhumatismaux autres que l'AI. Des recommandations plus étendues sont nécessaires pour guider les rhumatologues dans le traitement de ces patients, tout comme des études pour déterminer le traitement optimal. Par conséquent, le Canadian Research Group of Rheumatology in Immuno-Oncology (CanRIO) a été mis sur pied cette année. La première réunion a eu lieu à Toronto en juin 2018. Nous sommes un groupe de travail principalement composé de rhumatologues de partout au Canada s'intéressant aux Elsi liés au traitement par les IPCI. Nous espérons que cette collaboration entraînera la mise en commun des connaissances entre les centres, l'élaboration de lignes directrices de prise en charge propres à la rhumatologie ainsi que des études qui nous permettront de mieux déterminer l'évolution naturelle et le traitement optimal des Elsi rhumatismaux.

Références et lectures suggérées :

1. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et coll. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5(1): 95.
2. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et coll. Inflammatory Arthritis: A Newly Recognized Adverse Event of Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist* juin 2017; 22(6): 627-630.
3. Postow MA, Sidlow R et Hellman MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-168.

Carrie Ye, M.D., FRCPC

*Professeure clinicienne agrégée, Faculté de médecine,
Division de rhumatologie, Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)*

Shahin Jamal, M.D., FRCPC

*Professeure clinicienne agrégée, Faculté de médecine,
Division de rhumatologie, Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)*

Marie Hudson, M.D., FRCPC

*Vice-directrice de la recherche clinique, Institut Lady Davis
Professeure agrégée, Faculté de médecine, Université McGill
Montréal (Québec)*