

Point de contrôle franchi – une nouvelle ère de la rhumatologie?

Dr méd. Lisa Christ^a, PD Dr méd. Julian Schardt^b, PD Dr méd. Florian Kollert^a

^a Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital, Bern

^b Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern



L'introduction des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire dans le traitement du cancer marque une étape charnière de l'histoire de l'oncologie. Leurs effets indésirables vont durablement changer le spectre de la rhumatologie.

Contexte

Le terme générique de «points de contrôle immunitaire» désigne l'ensemble des molécules de surface qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immunitaire adaptative. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) sont des anticorps bloquants dirigés contre ces molécules de surface. Les ICI, en passe de révolutionner l'oncologie, peuvent conduire à des rémissions durables, même en cas de cancer avancé.

Après que le groupe d'Allison est déjà parvenu en 1996 à démontrer une réduction de la charge tumorale induite par le blocage du «cytotoxique T-lymphocyte-associated antigen 4» (CTLA-4) dans un modèle murin, l'ipilimumab, un anticorps monoclonal bloquant dirigé contre le CTLA-4, a été autorisé pour le traitement du mélanome métastatique aux Etats-Unis en 2011 [1]. Normalement, le CTLA-4 se lie aux CD80/CD86 sur les cellules présentatrices d'antigènes et empêche ainsi la «co-stimulation». Un blocage du CTLA-4 conduit par conséquent à une «désinhibition» ou activation des lymphocytes T et donc à une réponse immunitaire renforcée, notamment contre les cellules cancéreuses.

Il est intéressant de constater que la modulation du signal inhibiteur du CTL4 est utilisée depuis plusieurs années en rhumatologie, mais de façon complètement inversée: l'abatacept se compose du domaine extracellulaire du CTLA-4 et conduit à une suppression des lymphocytes T. En 2007, l'abatacept a été autorisé en Suisse pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Cela montre comment une interaction cellulaire peut être utilisée afin de renforcer les réponses immunitaires (traitement du cancer) ou de les affaiblir (traitement des maladies auto-immunes). Cela explique également le risque accru de survenue d'effets indésirables immunologiques sous traitement par ICI.

Aujourd'hui, six ICI sont autorisés pour le traitement oncologique en Suisse, avec le CTLA-4, le «programmed cell death 1» (PD-1) ou le «programmed cell death ligand

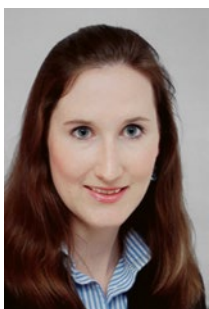
1» (PD-L1) en tant que structures cibles. Les indications thérapeutiques deviennent de plus en plus nombreuses (tab. 1). Les effets indésirables de ce traitement sont appelés «effets indésirables immunologiques» et surviennent à tous les degrés de sévérité dans jusqu'à 95% des cas sous traitement d'association, et plus rarement sous monothérapie par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 [2, 3].

Effets indésirables immunologiques

Le spectre des effets indésirables immunologiques des ICI peut englober l'ensemble des systèmes d'organes. Parmi les effets indésirables rhumatismaux, des arthrites peuvent survenir sous forme de monoarthrite ou d'oligoarthrite, selon un mode de présentation similaire à celui de la spondylarthrite, ou sous forme de polyarthrite, selon un mode de présentation similaire à celui de la PR. Le tableau clinique complet de l'arthrite psoriasique a également été décrit [4].

L'incidence exacte des arthrites n'est pas connue. Dans les études, des arthralgies ont été rapportées à une fréquence de 1–43% [5]. Les anticorps classiques, tels que le facteur rhumatoïde ou les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, peuvent faire défaut, mais des cas de PR séropositive après le début d'un traitement par ICI ont également été décrits [6]. Aucune étude systématique n'a encore été réalisée pour déterminer dans quelle mesure les patients avec de tels effets indésirables présentaient déjà certains profils d'autoanticorps à risque avant le début du traitement par ICI. Des études ont suggéré une relation entre le microbiome intestinal et la survenue d'effets indésirables immunologiques [7].

Une inflammation humorale avec tableau de pseudo-polyarthrite rhizomélisque est parfois retrouvée, et des cas isolés d'artérite à cellules géantes (ACG) ont été décrits. De façon intéressante, une étude a décrit une expression réduite du PD-L1 sur les cellules dendritiques dans la zone des vaisseaux chez les patients at-



Lisa Christ

Tableau 1: Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire autorisés en Suisse pour les traitements oncologiques. Des limitations supplémentaires spécifiques à la maladie et au traitement s'appliquent. L'indication pour l'administration des médicaments est posée au cas par cas par le médecin spécialiste traitant.

Point de contrôle cible	CTLA-4	PD-1	PD-L1
Substance	Ipilimumab ¹ , trémélimumab	Nivolumab ² , pembrolizumab ³	Atézolizumab ⁴ , avélumab ⁵ , durvalumab ⁶
Indications	– Mélanome avancé¹ – Mésothéliome	– Mélanome avancé^{2,3} – CBNPC^{2,3} – Carcinome urothélial³ – Lymphome de Hodgkin^{2,3} – Cancer colorectal – Carcinome à cellules rénales² – Carcinome épidermoïde de la tête et du cou²	– CBNPC^{4,6} – Carcinome à cellules de Merkel⁵ – Carcinome urothélial

1–6: Autorisation en Suisse, état au 6.9.2018.

CTLA-4: «cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4»; PD-1: «programmed cell death 1»;

PD-L1: «programmed cell death ligand 1»; CBNPC: cancer bronchique non à petites cellules.

teints d'ACG. En accord avec cette étude, une inflammation vasculaire accrue induite par blocage du PD-1 a été montrée dans un modèle murin d'ACG [8].

Outre les arthrites, des cas de symptômes secs, ou plus précisément de syndrome de Sjögren, et de myosites ont été décrits. Les patients avec symptômes secs de survenue nouvelle présentaient parfois un titre élevé d'anticorps antinucléaires (AAN) avec mise en évidence d'anticorps anti-SSA, et une sialadénite lymphocytaire focale, compatible avec un syndrome de Sjögren, était parfois retrouvée à la biopsie des glandes salivaires (lèvre) [9]. Il est intéressant de noter qu'une étude de phase 3 est en cours pour l'abatacept, soit pour le mécanisme d'action réciproque, dans le cadre du syndrome de Sjögren.

Des travaux de recherche supplémentaires sont nécessaires afin de savoir dans quelle mesure les effets indésirables immunologiques correspondent aux phénotypes de maladies rhumatismales définies ou à des tableaux cliniques complètement nouveaux. Des études randomisées sur le traitement des effets indésirables immunologiques rhumatismaux font défaut. La décision thérapeutique est le plus souvent basée sur de petites séries de cas ou sur des avis d'experts. Dans certains cas d'arthrites sous traitement par ICI, un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens en association avec des injections locales de glucocorticoïdes peut être suffisant, avec l'avantage de pouvoir renoncer à une immunosuppression systémique. Souvent, les arthrites ne sont toutefois pas auto-limitantes et persistent également après l'arrêt du traitement par ICI.

Outre les glucocorticoïdes systémiques, qui s'accompagnent d'effets indésirables considérables à long terme, les lignes directrices européennes (<https://www.esmo.org/guidelines>) et américaines mentionnent d'autres

options thérapeutiques en cas d'effets indésirables immunologiques, telles que les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha en cas d'arthrite réfractaire au traitement [2, 10]. Dans ce contexte, le traitement par sulfasalazine (SSZ) est probablement défavorable, car de nombreuses réactions d'hypersensibilité à ce médicament ont été décrites chez les patients sous traitement par ICI. Ces réactions d'hypersensibilité sont médiées par les lymphocytes T, et la «désinhibition» des lymphocytes T induite par les ICI semble ainsi favoriser les effets indésirables associés à la SSZ [11]. Afin de déterminer dans quelle mesure il est nécessaire d'interrompre le traitement par ICI ou de passer d'un traitement d'association à une monothérapie, il convient d'évaluer soigneusement tous les risques associés.

Discussion

Le nombre d'effets indésirables immunologiques est en augmentation non seulement en raison de l'emploi croissant des ICI, mais aussi du développement de nouvelles indications et structures cibles, ce qui va induire un changement de la population de patients en rhumatologie.

La souffrance du patient, l'évolution escomptée des effets indésirables immunologiques ainsi que le statut du cancer sont décisifs pour le choix du traitement. Le traitement confronte les médecins traitants à un dilemme. Il convient de mettre en balance l'effet immunostimulant du traitement du cancer d'une part et l'immunosuppression des effets indésirables immunologiques de l'autre. Dans ce champ de tension, la collaboration interdisciplinaire étroite entre les oncologues et les rhumatologues revêt une importance majeure. Le traitement au sein d'un centre hospitalier dans un environnement interdisciplinaire est conseillé. Des études systématiques (randomisées) sur la prise en charge optimale des effets indésirables immunologiques rhumatismaux sont nécessaires de toute urgence, car le nombre de patients présentant de tels effets indésirables ne va cesser d'augmenter dans la pratique quotidienne en clinique et en cabinet. Ainsi, les ICI vont durablement changer le quotidien de la rhumatologie et confrontent la rhumatologie et l'oncologie à de grands défis. Dans le même temps, ils représentent une chance d'en apprendre plus sur les processus physiopathologiques du développement des cancers et de l'auto-immunité.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2018.03453>.

Correspondance:
Dr méd. Lisa Christ
Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie,
Allergologie, Inselspital Bern
Freiburgstrasse 16
CH-3010 Bern
[lisa.christ\[at\]insel.ch](mailto:lisa.christ[at]insel.ch)