

Mardi 13 novembre 2018

Communiqué de presse

Immunothérapie anti cancers : les effets indésirables cardiovasculaires associés aux inhibiteurs des checkpoints immunitaires étudiés à large échelle

Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires, forme d'immunothérapie utilisée dans de multiples cancers et dont la découverte vient d'être nobélisée, peuvent causer des effets secondaires immunitaires sévères parfois létaux. Les équipes de l'AP-HP et de Sorbonne université en collaboration avec une équipe américaine, rendent compte des conclusions de leur analyse de la base internationale de pharmacovigilance de l'OMS, VigiBase. Ils révèlent pour la première fois à large échelle que les complications cardiaques associées à l'utilisation des inhibiteurs du système immunitaire surviennent très rapidement après l'injection de ces inhibiteurs, dès la première dose. En particulier, ils soulignent que le taux de myocardite fatale – une inflammation sévère du muscle cardiaque – est important. Les résultats de cette étude publiés dans [Lancet Oncology](#) le 12 novembre suggèrent que ces événements indésirables doivent être pris en compte dans le suivi des patients et la définition des futurs essais cliniques.

L'immunothérapie consiste à utiliser le système immunitaire pour combattre le cancer. Parmi ce type de traitements anticancéreux figurent les inhibiteurs de check-point immunitaires (principalement nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab). Ils sont en quelques années devenus incontournables dans la prise en charge de nombreux cancers (mélanome, poumon, rein, vessie...). Néanmoins, en fonction des immunothérapies utilisées et dans un nombre limité de cas (entre 0.25 et 1.25% des sujets traités), le système immunitaire réactivé par les inhibiteurs va attaquer le cancer mais aussi certains de nos organes conduisant très rarement au décès des malades.

Le Dr Joe Elie Salem du département de pharmacologie l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP et enseignant-chercheur à Sorbonne Université et ses collaborateurs étudient les effets indésirables associés à ces traitements. De récents travaux de la même équipe parus dans [JAMA Oncology](#) ont permis de caractériser les effets indésirables létaux induits

par ces immunothérapies. Dans cette étude, les équipes se sont penchées en particulier sur les complications cardiaques associées en utilisant la base internationale de pharmacovigilance de l'OMS, VigiBase qui regroupe notamment les données individuelles des individus ayant reçu ces traitements et recense les effets indésirables observés.

Les chercheurs montrent que les principales manifestations des toxicités cardiovasculaires induites par ces immunothérapies sont la myocardite, les épanchements péricardiques et les vascularites, en particulier la maladie de Horton.

En général, ces toxicités surviennent dans les premiers mois après introduction du traitement, voir après une seule injection.

Les myocardites induites par ces traitements sont associées à une mortalité élevée (50%), et plus particulièrement en cas de combinaison de différentes molécules (Anti PD1 et Anti CTLA4) au sein de la classe des inhibiteurs de check-point immunitaires.

Les maladies de Horton sont associées à un risque très élevé de cécité par occlusion des vaisseaux irriguant la rétine (environ 30%).

Ces travaux soulignent l'importance d'une surveillance attentive dans l'objectif de dépister la survenue et de traiter ces effets indésirables cardiovasculaires induits par les inhibiteurs de check-point immunitaires.

En collaboration étroite avec l'équipe de cardio-oncologie de Vanderbilt (Nashville, USA), les équipes de recherche visent désormais à identifier des facteurs de risque et des facteurs prédictifs de la survenue de ces effets indésirables, ainsi qu'à déterminer la meilleure stratégie thérapeutique concernant la gestion de ces toxicités cardiovasculaires.

[Pour en savoir plus :](#)

Les **inhibiteurs des checkpoints immunitaires** servent à lever la protection dont peut bénéficier les cellules cancéreuses grâce aux interactions entre les protéines situées à leur surface (PD-L1) et celles des cellules immunitaires (PD1, CTLA4). En bloquant cette interaction, ils réactivent les cellules du système immunitaire pour les amener à attaquer le cancer.

Références

Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study

Joe-Elie Salem, MD, PhD^{1,2}; Ali Manouchehri, MD²; Melissa Moey, MD²; Bénédicte Lebrun-Vignes, MD¹; Lisa Bastarache, BS⁵; Antoine Pariente, MD, PhD (full professor) ⁶; Aurélien Gobert, MD³; Jean-Philippe Spano, MD (full professor)³; Justin M. Balko, Pharm.D., Ph.D² ; Marc P. Bonaca, MD, MPH⁴ ; Dan M. Roden, MD (full professor)^{2,5}; Douglas B. Johnson, MD²; Javid J. Moslehi, MD².

1 Sorbonne Université, INSERM CIC Paris-Est, AP-HP, ICAN, Regional Pharmacovigilance Centre, Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Pharmacology, F-75013 Paris, France.

2 Departments of Medicine and Pharmacology, Cardio-oncology program, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA.

3 Departments of Medicine, Sorbonne Université, INSERM CIC Paris-Est, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Oncology, F-75013 Paris, France.

4 Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston

5 Departments of Biomedical informatics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA.

6 University of Bordeaux, Inserm UMR 1219, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, CHU de Bordeaux, Pole de Santé Publique, Pharmacologie médicale, Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux, 33000, Bordeaux, France.

Lancet Oncology, 12 Novembre

DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30608-9)

Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint InhibitorsA Systematic Review and Meta-analysis

[Daniel Y. Wang, MD¹; Joe-Elie Salem, MD^{1,2,3}; Justine V. Cohen, MD⁴; et al](#)

Jama Oncology, 13 septembre 2018

À propos de l'AP-HP : L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire, acteur majeur de la recherche clinique en France et en Europe mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 8.3 millions de personnes malades : en consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile. Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Île-de-France : 100 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent. <http://www.aphp.fr>

À propos de Sorbonne Université :

Née le 1er janvier 2018 de la fusion des universités Pierre et Marie Curie (UPMC) et Paris-Sorbonne, Sorbonne Université est une université pluridisciplinaire, de recherche intensive avec trois facultés : Lettres, Médecine et Sciences & ingénierie. Ancrée au cœur de Paris, présente en région et de rang mondial, elle est pleinement engagée pour la réussite de ses étudiants.

Contact presse :

Service de presse de l'AP-HP : Juliette Hardy & Marine Leroy - 01 40 27 37 22 - service.presse@aphp.fr

