

Synopsis étude MyotoxICI

Contexte

- 1- Les myosites induites par inhibiteurs de checkpoint immunitaires : une nouvelle pathologie auto-immune musculaire potentiellement mortelle

Les effets indésirables immuno-médiés (irAE) des inhibiteurs de checkpoint immunitaires (ICI) sont des effets indésirables fréquents avec un taux de mortalité associée important (0,3-1,26%) (1,2). Par exemple, pour les anti-CTLA 4 en fonction de la dose administrée, l'incidence globale des irAE est de 61-79% et de 17-31% pour les irAE de haut grade (3). L'atteinte musculo-squelettique est moins fréquente avec essentiellement des arthralgies (9-18%) et des myalgies rapportées (4-16%), les myosites sont un irAE rare (<1%) (4). Cependant,, l'atteinte du muscle strié est associée à un mauvais pronostic notamment en cas de myocardite avec un taux de mortalité d'environ 50% (5,6). Cette myosite pharmaco-induite a non seulement un pronostic plus sombre que les myosites spontanées mais elle a aussi la particularité d'avoir un phénotype clinique, biologique et histologique spécifique jusque-là jamais observé au cours des autres myopathies inflammatoires idiopathiques.

La première série française regroupant 10 cas de myosite sous ICI a permis en effet de préciser les caractéristique de cette nouvelle entité (7). Les patients présentent une atteinte musculaire proximale avec une élévation du taux sérique des enzymes musculaires, fréquemment, des troubles oculomoteurs (ptosis, diplopie) et une atteinte cardiaque (myocardite, troubles du rythme). Les d'anticorps spécifiques de myosites spontanées sont absents ainsi que les anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine. L'électromyogramme montre un tracé myogène sans atteinte de la jonction neuromusculaire. Sur le plan histologique, sont retrouvés des fibres en nécrose/régénération, une expression diffuse du HLA de classe I et un important infiltrat inflammatoire constitué de macrophages et de lymphocytes T (essentiellement CD8+) (7).

A partir de la base de pharmacovigilance de l'OMS, nous avons colligé 180 cas rapportés entre 2011 et 2018 et pu confirmer la spécificité du phénotype clinique et la mortalité liée à l'atteinte cardiaque (8).

- 2- Les enjeux thérapeutiques :

Les ICI ont révolutionné le pronostic et la prise en charge thérapeutique de nombreux cancers, ils sont par conséquent de plus en plus prescrits. Actuellement, il n'existe pas de facteur prédictif de survenue d'un irAE ni de sa gravité.

Plusieurs questions thérapeutiques sont encore en suspens comme la prise en charge des irAE graves, la réintroduction d'un ICI après un irAE grave ou encore l'introduction d'un ICI chez un patient avec une pathologie auto-immune préexistante. Concernant la prescription d'une corticothérapie lors de l'initiation d'un traitement par ICI, les données publiées sont discordantes sur l'impact sur l'efficacité du traitement et sur l'existence d'une dose seuil minimale de corticoïdes (9,10). L'enjeu est donc d'identifier des stratégies thérapeutiques efficaces sur les irAE notamment sévères en préservant l'efficacité des ICI.

Objectifs

L'établissement de ce registre des irAE-myosite (MyotoxICI) a plusieurs objectifs. En premier, nous souhaitons décrire précisément le phénotype clinique, biologique immunologique et histologique des patients. Le but est d'identifier des facteurs de risque de survenue de cet effet indésirable mais également d'avoir un suivi prospectif afin d'analyser les différentes stratégies thérapeutiques et leur efficacité pour identifier des facteurs prédictifs d'évolution.

Le second objectif est de comprendre les mécanismes physiopathologiques de survenue de cet irAE afin d'identifier les voies de signalisation impliquées et d'essayer de déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques.

Méthodes

1- Population étudiée

Population d'intérêt : patients IrAE-Myosite définis par les critères d'inclusion suivants dans le registre MyotoxICI (3 critères nécessaires)

1/ patient ayant été exposé au moins un inhibiteur de checkpoint immunitaire avant les premiers signes

Et 2 critères parmi :

2/ avec au moins signe musculaire parmi : myalgies, déficit musculaire axial ou proximal, symptômes oculomoteurs (ptosis, diplopie)

3/ CK $>$ à 2 fois la normale

4/ et au moins un examen complémentaire en faveur d'une myosite parmi : EMG, IRM, TEP, biopsie musculaire

Population contrôle : patients avec IrAE non-myosite et patients sous inhibiteur de checkpoint immunitaire sans irAE (registre REISAMIC)

2- Variables étudiées

Recueil rétrospectif et prospectif de données clinico-biologiques et morphologiques (phénotypiques) :

- Terrain : ATCD, cancer (type – stade), exposition ICI (molécules – délais), autres traitement anti-tumoraux
- Diagnostic de myosite sous ICI : phénotype clinique, biologique, immunologique, morphologique (EMG – IRM – TEP musculaire) et histologique
- Thérapeutique : description des prises en charge thérapeutiques concernant les ICI et les DMARD
- Evolution de la maladie dysimmunitaire et de la pathologie tumorale, survie

Recueil de prélèvements :

- Tissus musculaires : recueil des prélèvements musculaires réalisés à des fins diagnostiques (prélèvements congelés et /ou paraffine)
- Tissus tumoraux : recueil de lames des biopsies tumorales (réalisées à des fins diagnostiques)

3- Analyses

Des analyses statistiques descriptives et de survie seront réalisées sur les données phénotypiques. A partir des biopsies musculaires, des analyses de transcriptomique seront effectuées de manière centralisée (Centre de Myologie- UMRS974) ainsi que des analyses comparatives du répertoire lymphocytaire T sur les tissus musculaires et extramusculaires.

4- Aspects réglementaires

L'autorisation du comité d'éthique local (CPP Ile De France VI (2013-12-19), CCTIRS (N°14.323) et CNIL (915139)) a été obtenue pour l'utilisation des informations médicales recueillies dans la base de données nationale des myosites (MASC : Myosites/Muscles – ADN/ARN - Sérums – Cellules) à but scientifique.

Références

1. de Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res.* 2017 Apr;5(4):312–8.
2. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):1721–8.
3. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet M-E, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015 Sep 4;13:211.
4. 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. *The BMJ [Internet].* 2018 Mar 14 [cited 2018 Jun 11];360. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5851471/>
5. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1749–55.
6. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *The Lancet.* 2018 Mar 10;391(10124):933.
7. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology.* 2018 Sep 4;91(10):e985–94.
8. Anquetil C, Salem J-E, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis. *Circulation.* 2018 Aug 14;138(7):743–5.
9. 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 Aug 20;36(28):2872–8.
10. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017 Mar;35(7):785–92.