

Etude ASIA : Registre Français des Atteintes oculaires inflammatoires Secondaires à l'Immunothérapie Anticancéreuse

Les nouvelles thérapies anticancéreuses basées sur la levée d'inhibition de la synapse immunologique sont utilisées dans l'arsenal thérapeutique d'un nombre croissant de néoplasies (mélanome, cancer du poumon, cancer ORL, carcinome hépatocellulaire...).¹ Ces « *immune check point inhibitors* » (ICPI) ciblent des molécules qui permettent habituellement à l'immunité de détruire les cellules malignes mais contre lesquelles ces dernières ont développé des mécanismes d'inhibition. Il en résulte, au niveau systémique, une perte de l'homéostasie immunitaire et une *facilitation* de la réponse inflammatoire qui peut être responsable de manifestations dysimmunes à distance du site néoplasique.² Ainsi, depuis leur introduction, les ICPI intéressent les immunologistes, rhumatologues et internistes qui se retrouvent souvent en première ligne pour prendre en charge ce type d'effets secondaires (*immunotherapy-related adverse events*, IRAEs).^{2,3} On estime la fréquence de ces IRAEs entre 70 et 90%, en fonction de l'immunothérapie utilisée et de la gravité de ces IRAEs (grade 1-2 vs. 3-5).² L'augmentation globale du nombre de cancers, la multiplication des molécules disponibles et l'élargissement de leurs indications devraient augmenter de façon exponentielle le nombre des IRAEs à prendre en charge. L'épidémiologie, les facteurs de risque et l'efficacité des thérapeutiques restent mal connus.

Au sein de ces IRAEs, des manifestations ophtalmologiques inflammatoires ont été décrites avec une prévalence estimée entre 0.4 et 1% des patients traités.⁴⁻⁶ Ces atteintes sont rares et protéiformes (uvéites, sclérites, rétinites, orbitopathies inflammatoires, Vogt-Koyanagi-Harada-like...) et rapportées le plus souvent sous forme de cas cliniques.⁴⁻⁹ Une des plus grosses séries, issues d'un registre français (REISAMIC) et publiée en février 2019 ne comporte d'ailleurs que 8 patients.⁴

Il apparaît donc essentiel et inévitable que l'analyse de tels IRAEs repose sur la mise en place d'un registre national multicentrique.

Le service de médecine interne du Groupement Hospitalier Nord (GHN, Hospices Civils de Lyon) a une expertise reconnue dans le domaine des pathologies inflammatoires de l'œil et des collaborations établies au plan local (Service d'ophtalmologie du GHN du Pr Kodjikian) et au plan national (Club Médecine Interne et Œil, Fai2R, SNFMI).¹⁰

Objectif principal : Décrire les atteintes ophtalmiques inflammatoire liées au à l'immunothérapie anticancéreuse (*Immune Check Point Inhibitors*)

Objectifs secondaires :

- i) Décrire leurs types anatomocliniques et leurs sévérités et définir le cadre nosologique des uvéites (sarcoïdiques, Vogt-Koyanagi-Harada ou rétinobirdshot-like)
- ii) Caractériser les facteurs de risques des atteintes ophtalmologiques inflammatoires sous *Immune Check Point Inhibitors* (démographie, génétique dont le groupe HLA, molécule utilisée, néoplasie sous-jacente, autres manifestations dysimmunes associées) ;
- iii) Corréler les atteintes ophtalmologiques inflammatoires avec le pronostic de l'évolution néoplasique ;
- iv) Décrire les modalités thérapeutiques et leur efficacité.

Il s'agit de la constitution, de la maintenance et de l'analyse finale d'un registre sous forme de eCRF.

Le eCRF sera réalisé à l'aide du logiciel Ennov Clinical, récemment mis à disposition aux Hospices Civils de Lyon. Les tâches sus-indiquées seront réalisées par la data manager du centre de recherche clinique (CRC) de Groupement Hospitalier Nord.

A la suite d'un appel à observations, via différents médias (Club Médecine Interne et Œil, SNFMI, Société Française d'Ophtalmologie), le eCRF sera rendu accessible à distance (code d'accès personnel) aux cliniciens participants au projet pour l'intégration retro- et prospective des données. Des collaborations sont établies avec 2 réseaux existants : Reisamic (Pr Lambotte, Institut Gustave Roussy, voir lettre de soutien en annexe) et Immucare (Pr Dalle, Hospices Civils de Lyon) ce qui permettra d'extraire et intégrer les données issues de ces 2 registres dans le registre ASIA.

Une analyse à 12 mois est programmée avec la fermeture du registre 24 mois maximum après l'inclusion du premier patient.

Les immunothérapies anticancéreuses révolutionnent la prise en charge des cancers. Leur utilisation est donc amenée à être exponentielle, et de façon satellite la gestion des événements indésirables immunologiques. Parmi ces événements, les atteintes inflammatoires de l'œil sont rares et protéiformes. La rareté des cas et leur dispersion sur le territoire entravent leur analyse. Nous espérons **constituer une cohorte de taille significative**.

Le registre ASIA permettra la mise en évidence de facteurs de risque associés aux atteintes ophtalmiques liées aux immunothérapies, l'analyse de l'impact de la survenue des phénomènes d'inflammations oculaires sur le cours du cancer et sur l'efficacité du traitement, ainsi que la définition des meilleures options thérapeutiques seront déterminantes dans les années à venir, au bénéfice direct des patients (prévention, personnalisation et traitement adapté).

1. I. Mellman, G. Coukos, G. Dranoff. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480: 480-489
2. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168
3. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-148
4. Bitton K, Michot JM, Barreau E, et al. Prevalence and clinical patterns of ocular complications associated with anti-PD-1/PD-L1 anticancer immunotherapy. *Am J Ophthalmol*. 2019 Feb. Epub ahead of print
5. Kim JM, Materin MA, Sznol M, et al. Ocular Immune-Related Adverse Events of Immunotherapy-A Single-Site Case Series. *Ophthalmology*. 2019 Feb. Epub ahead of print
6. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, Sato T, Shields JA. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina*. 2018;38(6):1063-1078
7. Conrady CD, Larochelle M, Pecan P, et al. Checkpoint inhibitor-induced uveitis: a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(1):187-191
8. Theillac C, Straub M, Breton AL, et al. Bilateral uveitis and macular edema induced by Nivolumab: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):227
9. Bricout M1, Petre A, Amini-Adle M, et al. Vogt-Koyanagi-Harada-like Syndrome Complicating Pembrolizumab Treatment for Metastatic Melanoma. *J Immunother*. 2017;40(2):77-82
10. Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1254-1264