

79^{ème} Congrès

SNFMI

5 au 7

JUIN 2019

**LE CORUM, PALAIS DES CONGRÈS
MONTPELLIER FRANCE**

www.snfmi2019.fr

Présidents :

Pr. Pierre FESLER
Pr. Philippe GUILPAIN
Pr. Alain LE QUELLEC
Pr. Jean RIBSTEIN





HYPERTENSION PULMONAIRE SOUS INHIBITEURS DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUES

6 juin 2019

A. Maria^b, **P. Palassin**^a, X. Quantin^c, F. Roubille^d, A. Bourdin^e, C. Lesage^f, C. Ladhari^a, D. Hillaire-Buys^a, J. Micallef^g, B. Guillot^f, P. Guilpain^b, J.-L. Faillie^a

^a Département de Pharmacologie médicale et toxicologie, CHU de Montpellier

^b Département de Médecine interne et multiorganique, CHU de Montpellier

^c Département d'Oncologie médicale, Institut du Cancer de Montpellier

^d Département de Cardiologie, CHU de Montpellier

^e Département de Pneumologie, CHU de Montpellier

^f Département de Dermatologie, CHU de Montpellier

^g Département de Pharmacologie clinique et Pharmacovigilance, CHU de Marseille



AUCUN CONFLIT D'INTERET

6 juin 2019

A. Maria^b, **P. Palassin**^a, X. Quantin^c, F. Roubille^d, A. Bourdin^e, C. Lesage^f, C. Ladhari^a, D. Hillaire-Buys^a, J. Micallef^g, B. Guillot^f, P. Guilpain^b, J.-L. Faillie^a

^a Département de Pharmacologie médicale et toxicologie, CHU de Montpellier

^b Département de Médecine interne et multiorganique, CHU de Montpellier

^c Département d'Oncologie Médicale, Institut du Cancer de Montpellier

^d Département de cardiologie, CHU de Montpellier

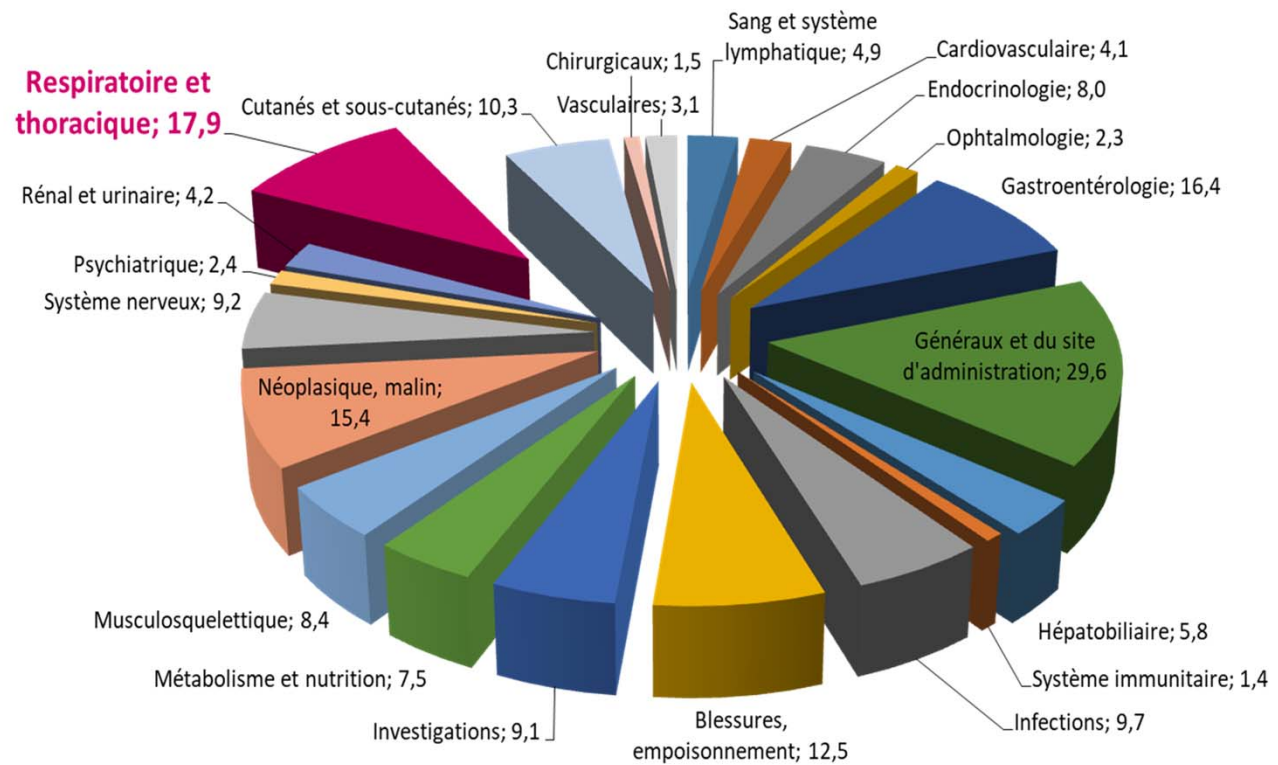
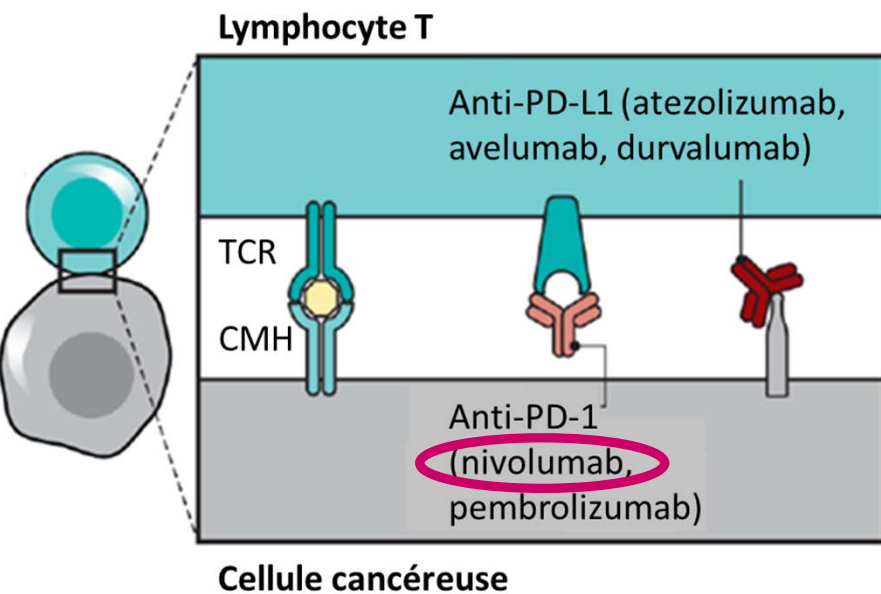
^e Département de Pneumologie, CHU de Montpellier

^f Département de Dermatologie, CHU de Montpellier

^g Département de Pharmacologie clinique et Pharmacovigilance, CHU de Marseille



L'HTP, UN EFFET INDESIRABLE IMMUNOLOGIQUE NOTIFIÉ DU NIVOLUMAB ?





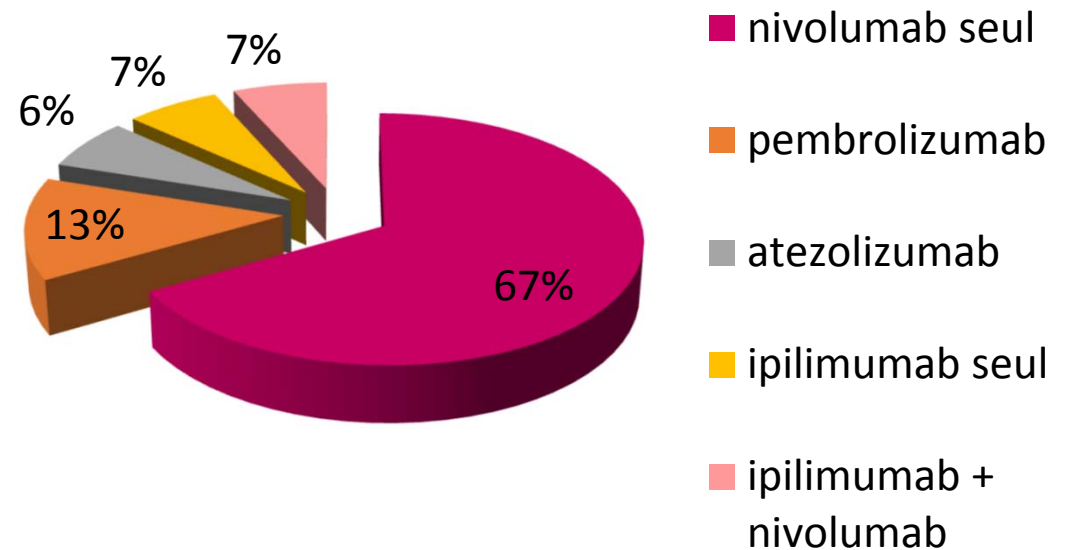
ETUDE DE DISPROPORTIONNALITE DES NOTIFICATIONS MONDIALES D'HTP ASSOCIEES AUX INHIBITEURS DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUE (ICI)

- **VigiBase®** → Base de données de pharmacovigilance mondiale de l'OMS
- Toutes les notifications d'HTP associées à un inhibiteur de checkpoint immunologique (ICI)
- Disproportionnalité évaluée par étude de type « **cas / non cas** »
 - **Cas** : notifications de pharmacovigilance d'HTP
 - **Non cas** : tous les autres effets indésirables notifiés
 - **Analyse statistique** : calcul des *Reporting Odds Ratio* (ROR) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC95%)



CAS MONDIAUX D'HYPERTENSION PULMONAIRE NOTIFIES SOUS INHIBITEUR DE CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUE

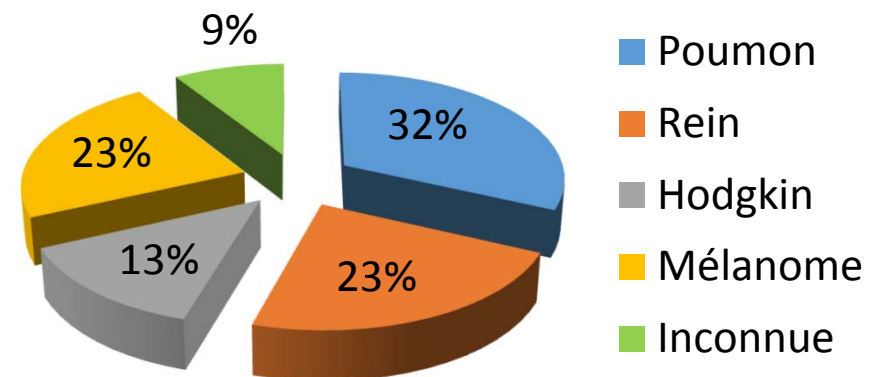
- 29 cas notifiés
- 26 associés à un anti-PD-1
- 22 associés au nivolumab (76%)





CARACTERISTIQUES DES CAS D'HTP ASSOCIES AU NIVOLUMAB

- Age moyen au diagnostic d'HTP : **67,1 ans**
- Ratio femme/homme : **1,4**
- Délai moyen de survenue : **72 jours**
(sur 11 cas renseignés)
- 5 cas sur 9 documentés comportaient un β -bloquant ou un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine





ANALYSE DE DISPROPORTIONNALITE

➤ Comparaison des cas d'HTP notifiés sous nivolumab versus autres ICI

	Hypertension pulmonaire	Autres effets indésirables	Total
Nivolumab	22	27629	27651
Autres ICI	7	26056	26063
Total	29	53685	53714

ROR 2,96 (IC95% : 1,27 – 6,94)

Les notifications des cas d'HTP sont 3 fois plus fréquentes avec le nivolumab qu'avec les autres inhibiteurs de checkpoint



ANALYSE DE DISPROPORTIONNALITE

➤ Comparaison des cas d’HTP notifiés sous nivolumab versus pembrolizumab

	Hypertension pulmonaire	Autres effets indésirables	Total
Nivolumab	22	27629	27651
Pembrolizumab	4	13328	13332
Total	26	40957	40983

ROR 2,65 (IC95%: 0,91 – 7,70)

Les cas d’HTP sont 2,65 fois plus notifiés avec le nivolumab qu’avec le pembrolizumab



DISCUSSION

- Seulement 3 cas notifiés d'HTP associés à un ICI en France
- Tous au nivolumab, 2 ayant entraîné la mort
- Signal de pharmacovigilance de sur-notification des cas d'HTP chez les patients traités par nivolumab
- Nécessité d'études complémentaires pour mieux comprendre ce signal
- Association des ICI avec d'autres traitements dont les effets indésirables peuvent se cumuler
- Meilleure compréhension de ces effets indésirables spécifiques pour une meilleure détection, gestion et prévention (identification des patients à risque)



COMMENT DECLARER UN EFFET INDESIRABLE

J'appelle directement le CRPV:



04 67 33 67 56 (permanence téléphonique)
04 67 33 67 57 (secrétariat)

du lundi au vendredi
de 9h à 13h et de 14h à 18h

J'envoie une fiche de déclaration* par:



pharmacovigilance@chu-montpellier.fr



04 67 33 67 51



Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier
Dép. de Pharmacologie Médicale et Toxicologie – Hôp. Lapeyronie
371 avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier

* à télécharger sur le site de
l'ANSM ou disponible sur
intranet (rubrique
pharmacovigilance)

Je déclare directement dans le dossier DxCare de mon patient:



Je fais apparaître
les questionnaires
en cliquant sur



Je sélectionne le
questionnaire
« signalement
pharmacovigilance »



Je complète et je
valide le
questionnaire

J'utilise le portail national de déclaration :



https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil





MERCI DE VOTRE ATTENTION

79^{ème} Congrès

SNFMI

5 au 7

JUIN 2019

**LE CORUM, PALAIS DES CONGRÈS
MONTPELLIER FRANCE**

www.snfmi2019.fr

Présidents :

Pr. Pierre FESLER
Pr. Philippe GUILPAIN
Pr. Alain LE QUELLEC
Pr. Jean RIBSTEIN

