

Myocardite immuno-médiée: Toxicité rare, grave et létale des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

1^{er} Auteur : Mohamed KAKOOUA, interne, Service de médecine interne, Hôpital Louis-Mourier - APHP, Colombes, France.

Autres auteurs, équipe:

- Sadjı DJENNAOUI, Service de médecine interne, Hôpital Louis-Mourier - APHP, Colombes, France.
- Nephthalie JOSEPH, Interne, Service de médecine interne, Hôpital Louis-Mourier - APHP, Colombes, France.
- Ahmed MOHAMED, Interne, Service de médecine interne, Hôpital Louis-Mourier - APHP, Colombes, France.
- Léonor ZANARDO, Interne, Service de médecine interne, Hôpital Louis-Mourier - APHP, Colombes, France.
- Samy ELIDRISSI, Interne, Service de médecine interne, Hôpital Louis-Mourier - APHP, Colombes, France.
- Géraldine POENOU, Service de médecine interne, Hôpital Louis-Mourier - APHP, Colombes, France.
- Jean CHIDIAC, Service de médecine interne, Hôpital Louis-Mourier - APHP, Colombes, France.
- Isabelle MAHE, Service de médecine interne, Université Paris Cité, Hôpital Louis-Mourier - APHP, Colombes, France.

➤ Introduction:

L'avènement des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire a permis d'améliorer la survie chez des patients atteints de cancer. Toutefois, l'utilisation de ces thérapeutiques expose à des toxicités différentes de celles observées avec la chimiothérapie, qui peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital. Les suspecter est donc primordial pour mieux les prendre en charge. Nous illustrons à travers un cas clinique les difficultés diagnostiques d'une myocardite après immunothérapie et sa gravité.

➤ Observation:

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 72 ans, séropositif pour le VIH, ayant comme facteur de risque cardiovasculaire un tabagisme actif évalué à 15 PA. Il était suivi pour un carcinome bronchique à petites cellules métastatique ganglionnaire et osseux sous chimiothérapie associée à l'immunothérapie de première ligne comprenant Etoposide, Carboplatine et Atézolizumab. L'évaluation cardiovasculaire pré-thérapeutique était normale, sans anomalie électrique de l'ECG, avec une cinétique et une fraction d'éjection du ventricule gauche normales à l'ETT. Cinq jours après le 3^e cycle de traitement, le patient a consulté aux urgences pour une dyspnée stade III de la NYHA associée à des douleurs thoraciques atypiques. Cliniquement le patient était tachycarde avec à l'ECG une fibrillation auriculaire sans signe d'ischémie myocardique. Sur le plan biologique, on note une élévation la troponine à 4500 ng/l (N : <76ng/l), NT pro-BNP à 4400 ng/l (N : <400ng/l), D-Dimères à 1600 ug/l (N : <500ug/l), et CPK à 2400UI/l (N : <200UI/l). Un angioscanner thoracique réalisé en urgence exclut une embolie pulmonaire et montre une pneumopathie bilatérale. Les hémocultures reviennent positives à streptocoque pneumoniae. Il est alors mis sous cefotaxime. L'évolution a été très rapidement défavorable, marquée par la survenue en quelques heures d'un état de choc cardiogénique et décès du patient lors de son transfert en réanimation. Devant le choc cardiogénique de survenue brutale, en l'absence de cardiopathie ischémique ou d'embolie pulmonaire, chez un patient sous immunothérapie, l'hypothèse d'une myocardite induite par l'immunothérapie a été soulevée dans le contexte.

➤ Discussion:

L'immunothérapie a nettement amélioré le pronostic des patients atteints de cancer en raison de son efficacité et de son profil de tolérance prévisible et de plus en plus connu. Plusieurs événements secondaires dits immuno-médiés peuvent cependant être observés au cours du traitement. La cardiotoxicité immuno-induite est loin d'être la plus fréquente (<1%) mais reste très grave et d'évolution fatale dans presque 50% des cas [1]. Le plus souvent, il s'agit d'une myocardite « auto-immune » qui survient généralement durant les trois premiers mois du traitement. Les manifestations cliniques sont très variables, pouvant aller d'une simple forme infra-clinique, à une forme grave dite fulminante avec dysfonction ventriculaire et décès. Les marqueurs biologiques cardiaques sont souvent augmentés [2]. Toutefois, la confirmation de la myocardite par IRM cardiaque ou par biopsie myocardique est rarement accessible en urgence. La myocardite immuno-médiée doit être suspectée cliniquement chez tout patient sous immunothérapie qui présente des manifestations cardiovasculaires inexplicables avec des anomalies électriques associées à une élévation des marqueurs cardiaques biologiques, afin qu'on puisse proposer une prise en charge adéquate et urgente. La corticothérapie reste le traitement urgent de référence. Son administration précoce permet de réduire le risque de survenue des complications cardiovasculaires graves définies par le choc et le décès cardiogénique. Ce risque est estimé de 7 % si la corticothérapie est débutée dans les 24 heures suivant le début des symptômes, alors qu'il est de 85 % lorsqu'elle est instaurée 72 heures après [3].

➤ Conclusion:

La myocardite immuno-induite est une complication rare, de pronostic sombre et d'évolution imprévisible pouvant entraîner le décès. Son diagnostic est difficile et doit être suspecté chez tout patient sous immunothérapie présentant des manifestations cardiovasculaires inexplicables. Sa prise en charge requiert une corticothérapie urgente dès qu'elle est suspectée.

➤ Références :

1. Salem JE et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1579–89.
2. M. Mirabel. Toxicité des immunothérapies en cardiologie. *Correspondances en OncoUrologie* - Vol. XI - n°1 - janvier-février-mars 2020
3. Zhang, Lili and al. (2020). Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation*, 141(24), 2031-2034. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703