



HAL
open science

La myocardite : une toxicité rare mais grave sous immunothérapie

Pierre-Yves Courand, Anissa Bouali, Brahim Harbaoui, Jennifer Cautela,
Franck Thuny, Pierre Lantelme

► To cite this version:

Pierre-Yves Courand, Anissa Bouali, Brahim Harbaoui, Jennifer Cautela, Franck Thuny, et al.. La myocardite : une toxicité rare mais grave sous immunothérapie. *Bulletin du Cancer*, 2019, 106 (11), pp.1050-1056. 10.1016/j.bulcan.2019.09.003. hal-03149091

HAL Id: hal-03149091

<https://hal.science/hal-03149091>

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

La myocardite : une toxicité rare mais grave sous immunothérapie

Myocarditis: uncommon but severe toxicity of immune checkpoint inhibitors

Titre court : myocardite et immunothérapie

Running title: myocarditis and immune checkpoint inhibitor

Pierre-Yves Courand^{1*}, Anissa Bouali¹, Brahim Harbaoui¹, Jennifer Cautela²,
Franck Thuny², Pierre Lantelme¹

- 1- Cardiology Department, Hôpital de la Croix-Rousse et Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, F-69004, Lyon, France and Université de Lyon, CREATIS; CNRS UMR5220; INSERM U1044; INSA-Lyon; IMMUCARE ; Université Claude Bernard Lyon 1; Hospices Civils de Lyon, France.
- 2- Aix-Marseille université, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, unité Nord insuffisance cardiaque et valvulopathies, centre méditerranéen hospitalo-universitaire de cardiologie oncologique - Medi-CO Center, hôpital Nord, Marseille, France

* **Corresponding author:** Pierre-Yves Courand,

Cardiology Department, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, F-69004, Lyon, France.

E-mail: pierre-yves.courand@chu-lyon.fr

Résumé

Les chimiothérapies (anthracyclines) et la radiothérapie sont reconnues comme pouvant être responsables de complications cardiovasculaires au long cours. Désormais de nombreuses thérapies ciblées antinéoplasiques vont agir sur des mécanismes spécifiques, en particulier l'immunothérapie (anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA4). Ces traitements ont récemment montré leur effet favorable sur le pronostic de différents cancers : mélanome, cancer bronchique non à petites cellules, carcinome urothélial, carcinome rénal, carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures et cancer colorectal. Ils améliorent l'évolution spontanée de ces cancers. Des effets secondaires cardiovasculaires rares commencent à être décrits dans la littérature. Une des complications cardiologiques rare (environ 1 % des cas) dont le lien ne fait pas de doute avec l'immunothérapie est la myocardite auto-immune. La présentation clinique regroupe un cortège de signes variés : douleur thoracique, insuffisance cardiaque et troubles du rythme. La réalisation d'un bilan cardiologique préthérapeutique permet d'obtenir des données de référence pour éviter tout retard diagnostique. Le recours à un bilan biologique (troponine et *brain natriuretic peptide*) et un électrocardiogramme de repos à 12 dérivations sont nécessaires en urgence. Avec ces résultats, un avis cardiologique doit être pris rapidement pour discuter une surveillance en soins intensifs cardiologiques, la réalisation d'une échographie cardiaque et décider d'un traitement adapté (suspension de l'immunothérapie, ajout d'un traitement immunosuppresseur par corticoïdes). L'IRM cardiaque et les biopsies endomyocardiques permettront de confirmer le diagnostic de certitude et de réévaluer la balance bénéfice-risque de l'immunothérapie à distance de l'épisode de myocardite.

Mots clés : immunothérapie ; myocardite auto-immune ; pembrolizumab ; nivolumab ; ipilimumab ; cancer

Abstract

Traditional cancer therapies, such as treatment with anthracyclines and chest radiation, are known to induce cardiovascular complications. Currently, the increase of cancer therapies will involve new mechanisms such as cancer immunotherapies, also called immune checkpoint inhibitors (PD-1, PD-L1 and CTLA-4 inhibitors). These treatments have shown long-term remissions in subgroup of cancers, including melanomas, non-small-cell lung cancer, urothelial carcinoma, renal cell carcinoma, squamous cell carcinoma of the head and neck and colorectal cancer. Although these treatments will change the natural course of these cancers, they may sometimes induce cardiovascular complications, which has been reported about 1 % in the literature. Currently, the physicians must keep in mind one uncommon but severe cardiac complication: auto-immune myocarditis. The clinical presentation may include various symptoms like chest pain, heart failure or rhythm disorders. In this situation a baseline cardiologic check-up before starting cancer immunotherapy may be very helpful. Cardiac biomarkers (troponin and brain natriuretic peptide) and 12-lead resting electrocardiogram must be promptly performed when myocarditis is suspected. A cardiologist's opinion must be requested in emergency to discuss both a transthoracic echocardiography and the appropriate treatment (stopping immunotherapy, adding immunosuppressive treatment such as corticoids) and the monitoring in an intensive care unit. Cardiac MRI and endomyocardial biopsies may help to approach the final diagnosis. In this situation other cancer therapies may be discussed.

Keywords: immune checkpoint inhibitors; auto-immune myocarditis; pembrolizumab; nivolumab; ipilimumab; cancer

Introduction

L'avancée des traitements en oncologie a permis l'amélioration de la survie des patients. Ces progrès thérapeutiques ont également fait découvrir l'apparition au long cours de toxicités cardiaques qui deviennent parfois la problématique principale des patients après leur guérison carcinologique. La dysfonction systolique ventriculaire gauche est un problème classique décrit avec des incidences variables au cours des traitements par anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, idarubicine), les agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide), les antimétabolites (clofarabine), les agents bloqueurs des tubules (docétaxel, paclitaxel), les anticorps monoclonaux (trastuzumab, bévacizumab, pertuzumab), les inhibiteurs de tyrosine kinase, en particulier anti-angiogéniques (sunitinib, sorafénib) et les inhibiteurs du protéasome (carfilzomib, bortezomib) (1). Le risque de coronaropathie augmente avec les fluoropyrimidines (5-FU, capécitabine, gemcitabine), les sels de platine (cisplatine), les inhibiteurs du VEGF (bévacizumab, sorafénib, sunitinib), les inhibiteurs de bcr-abl (imatinib, nilotinib) et la radiothérapie médiastinale. Les troubles du rythme ventriculaire ou supraventriculaire (fibrillation auriculaire) ainsi que les troubles de conduction (allongement de l'intervalle QT) sont fréquemment associées aux thérapeutiques anticancéreuses (anthracyclines, agents alkylants, inhibiteurs de tyrosine kinase tel que l'ibrutinib, arsenic et fluoropyrimidines). L'apparition d'une hypertension artérielle systémique sous traitement a été fréquemment décrite essentiellement avec les inhibiteurs du VEGF (2). Les lésions valvulaires et péricardiques peuvent apparaître tardivement après une radiothérapie médiastinale (3).

L'émergence de l'immunothérapie et l'élargissement progressif de ses indications en oncologie vont nécessiter une vigilance particulière pour dépister et prendre en charge rapidement de façon appropriée les potentielles toxicités cardiaques. Les premières données de sécurité collectées au cours des cinq dernières années ont démontré que les effets secondaires les plus fréquents étaient dermatologiques, endocriniens, digestifs et pulmonaires. Du fait d'une incidence plus faible (<1%), les effets indésirables cardiovasculaires de l'immunothérapie seront caractérisés avec précision plus tardivement. Les effets secondaires cardiologiques attendus seront probablement de deux ordres : i) ceux liés à une toxicité cardiaque directe, assez similaires aux atteintes observées dans les maladies auto-immunes à tropisme cardiovasculaire (péricardite, myocardite, troubles de la conduction et du rythme, etc.) et ii) ceux liés à une autre toxicité, notamment endocrinienne, rénale, hépatique ou pulmonaire qui pourront induire secondairement un retentissement cardiologiques (troubles du rythme ou de la conduction, insuffisance cardiaque, hypertension pulmonaire...) (4). Cet article va comporter 4 parties : une revue de la littérature concernant les toxicités cardiaques répertoriées de l'immunothérapie, les éléments de diagnostic, les diagnostics différentiels et la prise en charge.

Présentation de la toxicité : revue de la littérature

L'incidence des événements indésirables cardiaques sous immunothérapie est rare, sans doute inférieure à 1 % sous ipilimumab, pembrolizumab et nivolumab (4–7). Les présentations cliniques

décrites sont variées : myocardite, péricardite, troubles du rythme et dysfonction ventriculaire gauche. L'incidence de la toxicité, notamment la survenue d'une myocardite, semble plus fréquente lors de la combinaison de l'ipilimumab et du nivolumab (0,27 %) en comparaison au nivolumab seul (0,06 %) (7). L'analyse des bases de données de l'industrie pharmaceutique en avril 2016 comportait parmi les 20 954 patients traités : dix cas de myocardite (un cas fatal) sous nivolumab seul (N=17 620) et huit cas de myocardite (cinq cas fatals) sous association nivolumab et ipilimumab (N=2 974) (7). Plus récemment, une équipe américaine a décrit l'étude d'une cohorte de 35 patients ayant développé une myocardite auto-immune (8). La prévalence dans cette série est évaluée à 1.14 %. Le risque est multiplié d'un facteur trois lors de l'association anti-PD1 et anti-CTLA4. Bien que les myocardites soient un événement indésirable rare, il faut souligner qu'environ un cas sur trois présente une évolution péjorative avec jusqu'à 50 % de mortalité (7,8,9). Les analyses myocardiques post-mortem de deux patients ont révélé une importante infiltration lymphocytaire T (CD4+, CD8+) des cardiomyocytes mais également des tissus de conduction (nœud sinusal et nœud atrio-ventriculaire). Il s'agit donc d'une réponse immunitaire inappropriée à l'encontre du myocarde qui présentait possiblement un épitope commun avec les cellules tumorales.

Le pic d'incidence de myocardite auto-immune est observé plus particulièrement entre la première et la troisième injection de l'immunothérapie (15 à 30 jours après la première injection). Dans plus de la moitié des cas, la toxicité cardiaque était associée à une atteinte musculaire ou hépatique de grades 3 ou 4. Une toxicité extracardiaque doit donc être un élément de vigilance particulière.

En dehors de la myocardite auto-immune, les autres manifestations cardiaques observées au cours des essais cliniques d'immunothérapie représentent moins de 1 % des cas : hypertension artérielle, péricardite, troubles du rythme, syndrome coronarien aigu (4, 10). L'étude d'une cohorte française multicentrique récente a rapporté 30 cas de toxicité cardiaque au cours d'une immunothérapie (11). Les toxicités décrites n'étaient pas systématiquement en lien avec une myocardite auto-immune. Les différentes manifestations observées étaient les suivantes : dysfonction systolique du ventricule gauche (79 %), fibrillation auriculaire (30 %), troubles du rythme ventriculaire (27 %), troubles de la conduction (17 %), syndrome de type Tako-Tsubo (14 %) et épanchement péricardique (7 %). La médiane d'apparition de la toxicité était de 65 jours (minimum deux jours, maximum 454 jours) à partir de la première injection d'immunothérapie.

Diagnostic : éléments cliniques et paracliniques

À l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations cardiologiques spécifiques concernant l'évaluation, le suivi et le traitement des patients au cours d'un traitement par immunothérapie. Pour les patients ne présentant pas de comorbidités cardiologiques, la réalisation systématique d'un électrocardiogramme et d'un dosage de troponine avant de débiter l'immunothérapie semble un prérequis important pour éviter tout retard diagnostique en cas d'apparition d'une myocardite auto-immune. Il peut se discuter de réaliser, avant chaque injection d'immunothérapie, un ECG et un

dosage de troponine. Concernant les patients présentant une cardiopathie sous-jacente ou ayant été exposé à d'autres traitements cardiotoxiques, il paraît raisonnable de proposer une nouvelle évaluation avant de débiter l'immunothérapie, afin d'obtenir des données de référence. Cette évaluation pourrait comporter un recueil des facteurs de risque cardiovasculaire avec calcul du score de risque cardio vasculaire, un examen clinique cardiovasculaire, un électrocardiogramme de repos, une échocardiographie transthoracique comportant l'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche et la mesure du strain global longitudinal de repos et enfin un dosage plasmatique de biomarqueurs cardiaques (BNP ou NT-proBNP, troponine).

La myocardite peut avoir des présentations cliniques très variées, le tableau 1 résume les principaux cadres cliniques et paracliniques (12). Le point d'appel le plus fréquemment attendu en lien avec une myocardite, est l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque gauche aiguë (dyspnée, asthénie) et de douleurs thoraciques atypiques pouvant mimer un syndrome coronaire aigu. Une instabilité hémodynamique orientera d'emblée vers une toxicité grave. Les signes de congestion pulmonaire et les signes périphériques sont souvent absents en raison du caractère aigu de la dysfonction ventriculaire gauche. En cas de suspicion clinique, le médecin prescripteur d'une immunothérapie devra suspendre l'immunothérapie, réaliser un ECG, des dosages plasmatiques répétés de troponine et de BNP/NT-proBNP puis en cas d'anomalie prendre rapidement un avis avec l'équipe cardiologique. L'ECG, dans le cadre des myocardites, n'est pas spécifique et peut démontrer des anomalies de type troubles de la conduction (bloc atrio-ventriculaire, bloc de branche, allongement de l'intervalle QT), troubles du rythme (ventriculaire ou supraventriculaire) et des anomalies de repolarisation (ondes T négatives, anomalie du segment ST). Les anomalies électriques peuvent précéder les anomalies échocardiographiques. L'élévation des biomarqueurs permettra de suspecter rapidement une dysfonction ventriculaire gauche sous-jacente et une cytolysé myocardique en lien avec la myocardite. L'échocardiographie transthoracique peut être normale si la myocardite est peu étendue ou lors d'un diagnostic précoce. Une fraction d'éjection du ventricule gauche normale sur l'évaluation initiale ne préjuge en rien d'une évolution favorable (8). L'évolution des formes les plus sévères se fait par l'apparition d'une dysfonction systolique avec hypokinésie diffuse (13) et plus rarement segmentaire. Un bas débit cardiaque peut être observé avec l'apparition d'un état de choc cardiogénique. La coronarographie peut être réalisée notamment pour éliminer un syndrome coronaire aigu. L'analyse du réseau coronaire ne retrouvera pas de lésions coronaires expliquant l'élévation de troponine ou la dysfonction ventriculaire gauche. Cet examen a l'avantage d'être pratiqué à toute heure et de rapidement recentrer le diagnostic vers la myocardite. En effet, l'IRM cardiaque n'est pas toujours disponible en urgence mais apporte des signes spécifiques et doit être privilégiée en l'absence d'instabilité hémodynamique. L'examen met en évidence les éléments suivants : un œdème myocardique en pondération T2, une augmentation du rehaussement précoce de gadolinium en pondération T1 et des lésions focales non systématisées à un territoire coronaire au temps tardif. La sensibilité de l'IRM myocardique est de l'ordre de 80 % en cas de myocardite immunologique (14). Enfin les biopsies myocardiques du ventricule droit par voie endocavitaire sont

l'examen de certitude anatomo-pathologique si elles sont réalisées en zone pathologique. Elles peuvent orienter vers une cause spécifique. Leur sensibilité dépend de la zone myocardique atteinte. Elles sont rarement pratiquées en dehors des formes sévères avec pronostic vital engagé. La figure 1 résume une proposition d'attitude thérapeutique pour s'orienter vers le diagnostic de myocardite induite par une immunothérapie.

Le grade de toxicité et l'attitude concernant l'immunothérapie sont résumés dans le tableau 2. Concernant la myocardite auto-immune et le risque d'évolution péjorative à court terme, toute anomalie clinique ou biologique suspecte (dès le grade 1, notamment une élévation de troponine asymptomatique) doit faire évoquer le diagnostic, entraîner une suspension (transitoire voire définitive si la myocardite est sévère) de l'immunothérapie et s'enquérir d'un avis cardiologique urgent pour réaliser un bilan et débiter un traitement rapidement (9). Si la myocardite n'est pas exclue après avis cardiologique, une admission du patient en unité de soins intensifs cardiologiques s'impose pour surveillance clinique et paraclinique rapprochée même en l'absence de signes de gravité initiaux. La mise en place rapide d'un traitement spécifique dès que le diagnostic est suspecté est nécessaire pour améliorer le pronostic du patient (cf. paragraphe prise en charge).

Diagnostiques différentiels

Les diagnostics différentiels à évoquer sont l'insuffisance cardiaque aiguë secondaire à d'autres facteurs déclenchants et les causes de douleur thoracique avec élévation de troponine.

Les principales causes d'élévation de troponine sont rappelées dans le tableau 3. Il s'agit principalement des syndromes coronaires aigus de type 1 (rupture de plaque coronaire athérotrombotique) et de type 2 (ischémie myocardique secondaire à un déséquilibre entre apport en oxygène et consommation). L'élévation de troponine peut également s'expliquer par d'autres pathologies entraînant des lésions myocardiques sans ischémie (anthracyclines, trastuzumab) ou des causes extra-cardiaques (sepsis, insuffisance rénale...). L'examen clinique, l'ECG, la biologie standard (NFS, CRP, CPK, CPK MB (plus spécifique), créatininémie...) et l'échocardiographie transthoracique permettent d'éliminer les principaux diagnostics différentiels. La coronarographie et l'IRM cardiaque peuvent être proposées au cas par cas en fonction des données des premiers examens. Certaines données fondamentales permettent de supposer que les blocages des récepteurs cellulaires par anti-PD1 ou anti-CTLA4 pourraient avoir des conséquences sur l'évolution de l'athérosclérose (15).

Prise en charge avec arbre décisionnel

Tout patient suspecté d'un diagnostic de myocardite auto-immune sous immunothérapie doit être hospitalisé en unité de soins intensifs cardiologiques, même en l'absence de signes cliniques ou paracliniques de gravité lors de l'évaluation initiale afin de s'assurer de l'absence d'évolution vers une forme fulminante décrite précédemment (7). Il n'existe actuellement pas de recommandations spécifiques pour prendre en charge ces patients et la thérapeutique reposera sur les données

obtenues avec les autres causes de myocardite auto-immune (12). L'analyse des données cardiologiques (clinique, ECG, troponine, BNP et échocardiographie transthoracique) avant de débiter une immunothérapie semble particulièrement pertinente pour identifier des anomalies sous-jacentes initiales qui pourraient conduire à tort vers un diagnostic de myocardite auto-immune. La figure 2 propose une prise en charge des patients avec un traitement immuno-suppresseurs rapide dès que le diagnostic est hautement probable en débutant par de la méthylprednisolone : 1 g par jour pendant trois jours puis par de la prednisolone à 1 mg/kg/jours par voie orale (16,17). En cas d'apparition de signes d'insuffisance cardiaque aiguë, il faudra discuter l'adjonction de tacrolimus ou de sérum antilymphocytaire. En cas d'instabilité hémodynamique ou d'insuffisance cardiaque sévère, il se posera la question de l'assistance circulatoire temporaire en équipe multidisciplinaire chez un patient porteur d'une maladie néoplasique évoluée. Enfin, il a été décrit très récemment un cas de myocardite auto-immune sous nivolumab réfractaire au traitement par corticoïdes qui a été contrôlé par la prescription secondaire d'abatacept, un traitement qui pourrait s'avérer plus spécifique (18). La reprise de l'immunothérapie devra se discuter en l'absence d'alternative oncologique dans certains cas de toxicité peu sévère et sous surveillance cardiologique rapprochée.

Conclusion

La myocardite auto-immune est une complication cardiaque rare en lien avec l'immunothérapie. Son diagnostic peut être trompeur en raison de la fréquence des présentations atypiques. En cas de présomption clinique, un avis cardiologique urgent est nécessaire pour orienter rapidement la prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient.

Liens d'intérêts : aucun

Références :

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768–801.
2. Alivon M, Giroux J, Briet M, Goldwasser F, Laurent S, Boutouyrie P. Large artery stiffness and hypertension after antiangiogenic drugs: influence on cancer progression. *J Hypertens*. 2015 Jun;33(6):1310–7.
3. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac Complications of Thoracic Irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 11;61(23):2319–28.
4. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016 Jun 1;60:210–25.

5. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015 Apr 21;3:11.
6. Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, Sasaguri T, Ohshima K, Katano H, et al. Acute Lymphocytic Myocarditis With Anti-PD-1 Antibody Nivolumab. *Circ Heart Fail*. 2016 Oct 1;9(10):e003514.
7. 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.
8. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1755-1764
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768.
10. Ferreira M, Pichon E, Carmier D, Bouquet E, Pageot C, Bejan-Angoulvant T et al. Coronary toxicities of anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapies: a case report and review of the literature and international registries. *Target Oncol*. 2018 ;13(4) :509-515.
11. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):2085–7.
12. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636–2648, 2648a–2648d.
13. Courand PY, Croisille P, Khouatra C, Cottin V, Kirkorian G, Bonnefoy E. Churg-Strauss syndrome presenting with acute myocarditis and cardiogenic shock. *Heart Lung Circ*. 2012 Mar;21(3):178–81.
14. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1475–87.
15. Rouwet E, Lutgens E. 2016 Jeffrey M. Hoeg Award Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Aug;38(8):1678-1688.
16. Haanen JB, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142.
17. Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, Johnson DB, Moslehi JJ. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Mar;19(3):21.
18. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson DB, Moslehi JJ, Kerneis M. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2377-2379.

Légendes figures

Figure 1. Orientation diagnostique vers une myocardite sous immunothérapie

Figure 2. Arbre thérapeutique en cas de myocardite aiguë auto-immune.

Douleur thoracique ou dyspnée
sous immunothérapie



Dosages de troponine et BNP
ECG de repos 12 dérivations



Absence d'anomalie
Considérer diagnostic extracardiaque



Anomalies
Avis cardiologique urgent
Echocardiographie



Syndrome coronaire aigu
USIC



Myocardite très probable
USIC

Myocardite auto-immune confirmée ou fortement suspectée



Hospitalisation enUSIC



Diagnostic : IRM myocardique +/- Biopsies Endomyocardiques
Surveillance clinique, ECG, BNP, troponine, échocardiographie



Débuter immédiatement une corticothérapie IV
Si échec ajout d'un autre traitement immuno-supresseur
(tacrolimus, abatacept)

Tableau 1. Principaux modes de présentation d'une myocardite

1) Pseudo syndrome coronaire aigu
a) Douleur thoracique aiguë sans anomalie coronaire
b) Modifications du segment ST ou négativation des ondes T
c) Anomalie de la fonction systolique globale ou segmentaire du ventricule gauche
d) Elévation de troponine prolongée

2) Insuffisance cardiaque aiguë de novo sans autre cause apparente
a) Apparition de signes d'insuffisance cardiaque aiguë ou subaiguë (dyspnée, asthénie...)
b) Anomalie de la fonction systolique globale ou segmentaire du ventricule gauche
c) Anomalie ECG non spécifique (bloc de branche, bloc atrio-ventriculaire...)

3) Insuffisance cardiaque chronique en l'absence de cause apparente
a) Symptômes d'insuffisance cardiaque depuis plusieurs mois
b) Anomalie de la fonction systolique globale ou segmentaire du ventricule gauche
c) Anomalie ECG non spécifique (bloc de branche, bloc atrio-ventriculaire...)

4) Insuffisance cardiaque aiguë avec signes de gravité
a) Troubles du rythme ventriculaire ou mort subite récupérée
b) Choc cardiogénique
c) Dysfonction systolique sévère du ventricule gauche

Tableau 2. Grade de toxicité et attitude concernant l'immunothérapie en cas de myocardite auto-immune

Grade	Définition de la toxicité	Attitude concernant l'immunothérapie
Grade 1	Asymptomatique ; anomalie clinique ou paraclinique uniquement ; pas d'intervention requise	Suspension de l'immunothérapie jusqu'au bilan complet
Grade 2	Symptômes modérés, indications de traitement	Suspension de l'immunothérapie jusqu'au bilan complet
Grade 3	Symptômes sévères (insuffisance cardiaque aiguë), hospitalisation indiquée (USIC)	Arrêt définitif de l'immunothérapie
Grade 4	Etat de choc cardiogénique, troubles du rythme ou de conduction sévères, mise en jeu du pronostic vital	Arrêt définitif de l'immunothérapie
Grade 5	Décès	

Tableau 3. Diagnostics différentiels en cas de myocardite auto-immune

1) Syndrome coronaire aigu de type 1 (rupture de plaque athéro-thrombotique)
2) Syndrome coronaire aigu de type 2 (déséquilibre apport/besoin en O ₂)
a) Troubles du rythme ou de conduction sévères
b) Valvulopathies sévères
c) Etat de choc (cardiogénique, septique ou hypovolémique)
d) Détresse respiratoire aiguë
e) Anémie sévère
f) Poussée d'hypertension artérielle et/ou hypertrophie ventriculaire gauche
g) Atteinte coronarienne sans rupture de plaque athéromateuse : embols, vasospasme
3) Lésions myocardiques sans ischémie
a) Toxicité myocardique : anthracyclines, trastuzumab
b) Contusion myocardique traumatique ou au cours d'une procédure invasive
4) Autres causes de souffrance myocardique
a) Insuffisance cardiaque aiguë
b) Myocardiopathie de stress : syndrome de Tako-Tsubo
c) Embolie pulmonaire sévère ou hypertension pulmonaire sévère
d) Insuffisance rénale chronique ou aiguë sévère
e) Anomalies neurologiques aiguës : AVC, hémorragie méningée, traumatisme crânien
f) Maladie myocardique infiltrative : amylose, sarcoïdose
g) Sepsis
h) Rhabdomyolyse
