

Toxicité des immunothérapies en cardiologie

Toxicity of immunotherapies in cardiology

M. Mirabel*

RÉSUMÉ

L'immunothérapie anticancéreuse (inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI) anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4) est en passe de devenir une 1^{re} ligne thérapeutique dans nombre d'indications en oncologie. Les complications cardiovasculaires, notamment la myocardite, sont rares, mais la mortalité qui leur est attribuable atteint près de 50 %. La prise en charge urgente en soins intensifs cardiologiques avec un seuil de suspicion clinique faible s'impose vu la gravité et la rapidité d'installation des complications cardiovasculaires des IPCI. Des recherches pour identifier les patients présentant des formes paucisymptomatiques, voire pour prédire la survenue de ces complications sont en cours.

Mots-clés : Cardiotoxicité – Myocardite – Immunothérapie.

SUMMARY

Immune checkpoint inhibitors (ICI) are becoming first-line cancer therapy in a growing number of indications. Cardiovascular toxicities due to ICI are rare. However, ICI myocarditis may be fulminant and lead to death in nearly half the cases. Early detection and urgent management through admission to the intensive care cardiology unit are warranted. Current efforts are under way to identify subclinical cases and risk factors of ICI cardiovascular complications.

Keywords: Cardio-toxicity – Myocarditis – Immune-checkpoint inhibitors.

L'essor de l'immunothérapie (inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI)) dans la prise en charge du cancer du rein métastatique expose nombre de patients à la toxicité des IPCI. Il s'agit d'une des pathologies pour lesquelles la combinaison d'anti-PD-1, d'anti-PD-L1 et d'anti-CTLA-4 est en passe de devenir une 1^{re} ligne thérapeutique dans les cas métastatiques. Or, l'incidence des réactions auto-immunes est plus importante avec les combinaisons d'IPCI [1, 2]. Alors que les atteintes cardiaques sont parmi les plus rares, elles sont souvent fatales – dans 50 % des cas pour la myocardite. Un seuil de suspicion faible permet d'adresser les patients dans des délais courts pour une prise en charge en soins intensifs, de préférence dans un centre d'expertise cardiologique et d'assistance circulatoire.

Épidémiologie et mécanismes des toxicités cardiovasculaires des IPCI

D'après les données issues de la pharmacovigilance, les complications auto-immunes les plus fréquentes sont les pneumopathies, les colites et les dysthyroïdies

auto-immunes [3]. Alors que les IPCI révolutionnent la prise en charge de certaines pathologies, un nombre croissant de cas de toxicité cardiaque leur sont imputés [2, 4]. Les myocardites sont parmi les complications les plus rares (incidence : 0,5-2,0 %), mais leur mortalité s'élève à près de 50 %. Le pic d'incidence se situe au cours du 1^{er} trimestre de traitement, essentiellement après la 1^{re} et la 2^e cure d'IPCI [1]. L'incidence des complications auto-immunes double lorsqu'un anti-PD-1 et un anti-CTLA-4 sont associés – par exemple, le nivolumab et l'ipilimumab, qui seront prochainement autorisés dans les cancers du rein à cellules claires.

Les connaissances actuelles concernant les mécanismes des réactions auto-immunes sous IPCI sont parcellaires, notamment dans le cas des myocardites. Elles se limitent à des descriptions de séries de cas, de cohortes ou à des données issues de la pharmacovigilance. À notre connaissance, seuls 2 cas ont été décrits de façon exhaustive par l'équipe de J. Moslehi, à Nashville (Tennessee, États-Unis), permettant d'élucider une partie des mécanismes des myocardites sous IPCI [5]. Il s'agit d'une étude histologique, virologique et immunologique réalisée chez 2 patients décédés de myocardite fulminante sous IPCI (nivolumab (anti-PD-1) et ipilimumab

* Service de cardiologie et prévention cardiovasculaire, AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris; université de Paris, Inserm U970 PARCC (Paris-Centre de recherche cardiovasculaire), Paris.

(anti-CTLA-4)) prescrits pour un mélanome malin métastatique. Leur travail a montré la présence d'une infiltration de lymphocytes T au sein du myocarde et du muscle squelettique périphérique, sans infection virale répliquante. Les clones de lymphocytes T infiltrant le myocarde et la tumeur étaient identiques, ce qui suggère qu'un même épitope est partagé entre les cellules tumorales et myocardiques. La protéine PD-L1 était exprimée à la surface des cellules tumorales et myocytaires : les cytokines induites par les IPCI pourraient donc entraîner une régulation de PD-L1 au niveau des myocytes. Indépendamment des IPCI, des modèles de souris *knock-out* pour PD-1 développent des cardiomyopathies dilatées avec infiltrat lymphocytaire conduisant au décès vers la 6^e semaine de vie [6]. Ces résultats ne sont cependant pas reproductibles dans différentes lignées, ce qui suggère une influence génétique de l'hôte. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de biomarqueur prédictif de la survenue des complications cardiovasculaires auto-immunes sous IPCI.

Définition et caractéristiques cliniques des toxicités cardiovasculaires de l'immunothérapie

Les atteintes auto-immunes des IPCI peuvent toucher le myocarde, le péricarde et/ou l'endothélium vasculaire. Ces entités peuvent être intriquées ou, au contraire, isolées [1]. Les myocardites sont probablement les atteintes cardiovasculaires les plus sévères. Il existe des formes infracliniques et cliniquement patentes, précoces ou tardives.

Le pic d'incidence a lieu au cours des 3 premières cures d'IPCI. Les formes cliniques sont variables, avec des anomalies du rythme et de la conduction et/ou une dysfonction ventriculaire systolique, donnant lieu potentiellement à des présentations fulminantes, qui provoquent le décès en quelques heures. Entre 30 et 50 % des patients ont une fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée (c'est-à-dire > 50 %) [2, 4]. Il y a presque toujours une élévation de la troponine [4]. Des troubles de la conduction auriculoventriculaire ou du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire non soutenue, soutenue, voire fibrillation ventriculaire) nécessitent une prise en charge en réanimation. Étant donné la gravité des myocardites sous IPCI, le degré de suspicion doit être faible. Tout patient développant des symptômes d'allure cardiovasculaire sous IPCI ou présentant des anomalies de l'électrocardiogramme ou une élévation de la troponine devrait être suspect de myocardite sous IPCI. C'est aussi le cas des patients développant une myosite sous IPCI. La prise en charge

doit se faire dans un centre multidisciplinaire. L'admission en soins intensifs cardiologiques s'avère généralement nécessaire pour un diagnostic rapide.

L'American Heart Association (AHA) a récemment proposé des critères diagnostiques pour la myocardite consécutive aux IPCI se basant sur des avis d'experts avec 3 classes de probabilité diagnostique : certaine, probable et possible [7]. L'**encadré 1** résume ces critères. L'AHA recommande de pratiquer des examens cardiovasculaires de dépistage avant et pendant le traitement, dont l'ECG, le dosage sérié de la troponine, l'imagerie cardiovasculaire comme l'échocardiographie transthoracique, voire l'IRM cardiaque.

Traitement

Le traitement des événements auto-immuns cardiovasculaires n'est pas codifié. Les experts s'accordent pour une prise en charge rapide en réanimation (soins intensifs cardiologiques ou réanimation polyvalente) et

Myocardite certaine

- Preuve histologique
- OU
- IRMc diagnostique + signes cliniques + biomarqueur (troponine) ou anomalies ECG
- OU
- Troubles de la cinétique segmentaire échocardiographique + signes cliniques + biomarqueur + anomalies ECG + coronarographie normale.

Myocardite probable

- IRMc diagnostique (sans signes cliniques, anomalies ECG ou biomarqueur)
- OU
- IRMc compatible avec soit signes cliniques, soit biomarqueur (troponine) ou anomalies ECG
- OU
- Troubles de la cinétique segmentaire échocardiographique + signes cliniques avec soit biomarqueur, soit anomalies ECG
- OU
- Signes cliniques avec arguments scintigraphiques (PET-TDM) en l'absence d'autre diagnostic.

Myocardite possible

- IRMc compatible sans signes cliniques, anomalies ECG ou biomarqueur
- OU
- Troubles de la cinétique segmentaire échocardiographique avec signes cliniques ou anomalies ECG isolés
- OU
- Élévation de biomarqueur ou anomalies ECG en l'absence d'autre diagnostic.

Encadré 1. AHA : critères diagnostiques de myocardite consécutive aux IPCI.

l'instauration des corticoïdes en 1^{re} intention. La posologie consensuelle est de 1 g/j de prednisolone pendant 3 jours consécutifs. Un traitement précoce est préconisé afin de limiter le risque de choc cardiogénique réfractaire pouvant conduire à l'assistance circulatoire, voire à la défaillance multiviscérale. Le recours à la plasmaphérese ou à l'administration de CTLA-4 n'est pas codifié ; seuls quelques centres le proposent en France. Sa pertinence dépend du pronostic oncologique de chaque patient. L'arrêt définitif des IPCI est à discuter au cas par cas. Au sein de la cohorte décrite par M. Escudier et al., 4 patients ont reçu des IPCI après la survenue d'une myocardite, sans événement clinique [2]. Dans notre expérience, la poursuite d'une monothérapie par IPCI en relais d'une double IPCI n'a pas eu d'impact dans 1 cas de myocardite infraclinique [8]. Mais aucune tentative de reprise n'a été rapportée à ce jour en cas de signes de gravité tels que l'insuffisance cardiaque sévère, le choc cardiogénique, les troubles de la conduction ou du rythme ventriculaire.

- Toute symptomatologie d'allure cardiovasculaire sous IPCI, élévation de la troponine ou anomalies ECG, est une myocardite jusqu'à preuve du contraire.
- Toute myosite sous IPCI doit faire suspecter une myocardite.
- Toute symptomatologie de myocardite nécessite une admission en unité de soins intensifs cardiologiques pour bilan diagnostique et surveillance hémodynamique et rythmique.
- La myocardite avec signes de gravité contre-indique la reprise des IPCI.
- Le traitement des myocardites sous IPCI n'est pas parfaitement codifié. Cependant, des bolus de corticoïdes sont à préconiser en 1^{re} intention. Des thérapies plus agressives de type plasmaphérese ou assistance circulatoire sont à discuter au cas par cas à la lumière du pronostic et des alternatives thérapeutiques oncologiques.

Encadré 2. Les situations à ne pas manquer.

Perspectives : évaluation plus précise du risque et de la prise en charge thérapeutique

Dans la seule étude cas-témoins publiée à notre connaissance, portant sur 35 cas de myocardite sous IPCI, les 2 facteurs associés à la survenue de la myocardite étaient le diabète et la double immunothérapie [4]. L'incidence des myocardites sous IPCI est plus élevée chez les patients atteints d'une maladie auto-immune ou d'un thymome. Des projets de recherche en cours visent à identifier les facteurs prédisposant aux complications cardiovasculaires des IPCI. Cela est d'autant plus capital que cette classe thérapeutique sera prescrite en néoadjuvant ou en adjuvant dans nombre de cancers non métastatiques.

Conclusion

L'immunothérapie anticancéreuse connaît un essor grâce à ses bénéfices considérables en termes de réponse oncologique. L'incidence des complications auto-immunes est néanmoins élevée, l'atteinte cardiovasculaire est parmi les plus rares mais des plus mortelles. Un seuil de suspicion faible en cas de symptômes, d'anomalies à l'électrocardiogramme ou d'élévation de la troponine permettrait une prise en charge urgente en soins intensifs devant une suspicion de myocardite et l'administration de corticoïdes après avis spécialisé cardio-oncologique (encadré 2). Certaines questions concernant la stratégie de dépistage, le profil de risque et la codification thérapeutique restent posées. ■

M. Mirabel déclare avoir des liens d'intérêts avec AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Roche, Sanofi (orateur) ; Janssen et LEO Pharma (consultant/board).

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. Escudier M et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017;136(21):2085-7.
3. Wang DY et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1721-8.
4. Mahmood SS et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(16):1755-64.
5. Johnson DB et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375(18):1749-55.
6. Wang J et al. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice. *Int Immunol* 2010;22(6):443-52.
7. Bonaca MP et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019;140(2):80-91.
8. Thibault C et al. Immune checkpoint inhibitors myocarditis: not all cases are clinically patent. *Eur Heart J* 2018;39(38):3553.