



HAL
open science

Étude prospective visant à détecter la myocardite immunoinduite chez les patients traités pour un cancer du poumon

Clara Faubry

► **To cite this version:**

Clara Faubry. Étude prospective visant à détecter la myocardite immunoinduite chez les patients traités pour un cancer du poumon. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03388705

HAL Id: dumas-03388705

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03388705>

Submitted on 20 Oct 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.

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2021

Thèse n°3086

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Pneumologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 septembre 2021 à Bordeaux

Par **Clara FAUBRY**

Née le 28/03/1993 à Lille

Étude prospective visant à détecter la myocardite immuno-induite chez les patients traités pour un cancer du poumon

Sous la direction du Dr Maeva ZYSMAN

Membres du jury :

Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN

Madame le Maître de Conférences des Universités Marie KOSTINE

Monsieur le Professeur Pierre DOS SANTOS

Monsieur le Docteur Maxime FAURE

Monsieur le Docteur Rémi VEILLON

Madame le Maître de Conférences des Universités Maeva ZYSMAN

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

À Madame le Professeur Chantal Raherison-Semjen, vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse, je vous prie sincèrement de recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect. Je vous remercie également pour votre accompagnement tout au long de notre DES de pneumologie.

À Madame le Maître de Conférence des Universités Marie Kostine, je vous remercie d'avoir accepté de relire ce travail en tant que rapporteur, de m'avoir éclairée par vos remarques et conseils afin d'améliorer mon travail. Je tiens particulièrement à vous remercier de me permettre de soutenir ma thèse le 9 septembre, le jour de votre anniversaire.

À Monsieur le Professeur Pierre Dos Santos, je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail et de votre présence. Je garde un excellent souvenir de mon semestre dans votre service où j'ai pu découvrir la cardiologie, ce qui m'a d'ailleurs donné l'envie de réaliser ce travail.

À Monsieur le Docteur Rémi Veillon, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ton avis compte beaucoup à mes yeux. Merci de m'avoir guidée pendant mes premiers pas d'interne et par la suite. Tu as su transmettre ton goût pour l'oncologie thoracique.

À Monsieur le Docteur Maxime Faure, je te remercie pour ton investissement dans ce travail. C'est ensemble que nous avons eu l'envie de monter ce projet qui a pu être mené à bien. Je te remercie également pour ta bonne humeur et ta bienveillance durant mon semestre en cardiologie et au cours de notre travail.

À Madame le Maître de Conférence des Universités Maeva Zysman, je te remercie d'avoir encadré mon travail de thèse. Travailler avec toi a été un réel plaisir. Ton investissement, ta disponibilité, ta réactivité et ta bienveillance m'ont permis d'aborder ce travail sereinement, malgré la pression que je me mettais. Merci de ta confiance Maeva, j'espère avoir été à la hauteur.

À tous ceux qui ont contribué à ce travail thèse, merci au Docteur Anne-Iris Lemaître, au Professeur Cochet notamment. Et bien sûr, un immense merci à la merveilleuse équipe du TAS : Céline, Irène et Sophie !

Aux équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler,

À l'équipe de pneumologie de Bordeaux, merci Charlotte d'avoir été une chef si disponible pour mes débuts. Aux fous-rires aussi qu'on a eu (l'émoticône crotte sur le lit restera gravé dans ma mémoire !). Merci Xavier et Léo pour tout ce que vous nous avez appris pendant le semestre au Sud. Et merci Léo d'avoir encadré mon mémoire. Merci Claire, Elodie et Julie pour la transmission de vos connaissances. Merci Nathalia et Camille de m'avoir laissée vous embêter si souvent pour les avis.

À l'équipe de rhumatologie de Bayonne, merci pour ce semestre, infiltration et pathologie inflammatoire n'ont plus de secret pour moi.

À l'équipe de cardiologie du 6^e Est, merci de m'avoir accueillie pendant 6 mois pour la collaboration cardio-pneumo +++ (N'est-ce pas Benjaaam !). Et merci François pour ta pédagogie.

À l'équipe de pneumologie de Bayonne, merci pour ce super semestre à vos côtés. Merci aussi pour les bons repas le midi !

À l'équipe de pneumologie de Libourne, merci de m'avoir fait me sentir autant à ma place parmi vous. Mathilde, Anne, Virginie, Albane, Florent et Laurent, j'ai hâte de vous retrouver en novembre en tant que Docteur (Junior) pour boire du champagne à chaque goûter !!!

À l'équipe de réanimation de Bayonne, merci pour votre pédagogie, dans cette si bonne humeur. **À la team JUL** et ses inoubliables karaokés ! Sans oublier les **concombres du JPP** !

À mes co-internes de pneumo, Julie, Gabriel, Claire, Mathilde, Hadrien, Tara, Pierre, Martin, Julia, Dyenaba, Lisa, Nathalia, Wendy et Nelly qui ont égayés les journées passées dans ce bel hôpital Magendie !

À mes proches,

À mes parents, un immense merci pour votre soutien inconditionnel. Les mots ne seront jamais suffisants pour exprimer tout ce que je ressens à votre égard. Toujours là pour m'aider et me rassurer, un simple appel ou un gros câlin de votre part, m'apaise immédiatement et me redonne confiance en moi. Papounet, merci de m'avoir donné le goût de la médecine, tu es un véritable modèle d'humanité (et d'enthousiasme aussi !). J'espère réussir à suivre tes traces. Mamounette, merci de m'avoir transmis ta force et ta volonté mais aussi tes doutes, qui me font toujours avancer. Je me reconnais beaucoup en toi. Merci pour votre affection si intense et merci aussi pour tous nos éclats de rires. J'espère reproduire tout ce que vous nous avez transmis à Benji et à moi. **À nous 4 !**

À mon frère, Benji-Bg, merci de partager autant ma vie. Et ce n'est pas fini !! Tu sais bien que tu devras avoir ta maison (meublée, parce que ça attire évidemment...) accolée à la nôtre, c'est non négociable Benji ! Je suis tellement heureuse de notre complicité. Merci aussi d'apaiser, par ton calme, mes accès de furie. Et surtout merci d'avoir passé tant de temps à m'aider à comprendre cet affreux logiciel Excel, j'ai mis ta patience à rude épreuve, comme toujours ! Sans toi, ma thèse n'aurait jamais vu le jour !!

À Téta et Jido, votre absence reste très douloureuse, surtout en cet instant, vous qui souhaitiez tant assister à ma thèse. Vous me manquez quotidiennement ; la douceur de ton regard Jido et les Habibi de ma Téta. Vous auriez été si fiers de me voir arriver jusque-là.

À Dadou, solide comme un roc, certainement grâce à ta fameuse recette « les briques à la sauce caillou » !! **A Madou**, je garde un souvenir de toi très doux.

À Tonton, merci pour ta générosité et ta présence à chaque instant, depuis toujours. Merci de prendre si bien soin de moi.

À Katarina, merci de me comprendre si bien. Je suis tellement fière d'être ta-reine.

À mes oncles et tantes, Éric et Noelle, Dominique (Tatie) et François, Tonton et Karine, à mes côtés depuis mon enfance, pour partager les jolis moments mais aussi les épreuves plus difficiles.

À mes cousines adorées, Virginie, Sarou, Anoul et Carlou. Et mon petit Hadrien. Tous nos moments passés ensemble sont très précieux.

Aux Biard, ma nouvelle famille, Pistache et Nougatine, Guy, Marie, César et Céleste, vivement qu'on soit de retour près de vous. Pedro et Anne-Laure, on espère encore vous convaincre ! À ma Poulette, qui m'aura bien aidée à manier ce beau document Word.

À Prunelle, ma Best depuis nos 2 ans. Je t'... à en crever l'abcès. À Patrrrrrick, Marie-Bêche et Frida, qui sont une vraie famille pour moi.

À Julie, ma Sister Soul depuis notre coup de foudre à Thérèse. Avec toi c'est Fifty-Fifty !

À mes supers copains du lycée, Titi, Lysou, Camella, Lulu, Ju, Prune, Clem-Clem, Cyp (mon frère de mollet), Roro, Nico, Caron, Val, Rémy, Jérem. À tous nos beaux moments partagés depuis tant d'années. Vivement le retour dans le Nord pour se retrouver au QG : l'îlot bar !!

À Victorine, mon petit beurre qui prend toujours soin de moi. Dès le matin, avec nos petits appels sur le trajet.

À Élise, et toutes nos aventures entre Go. Je compte sur Nico pour acquérir un p'tit bien immobilier sur la Côte, pour siroter des Spriiitz à nos retours !

À mes Wooo, Zizi, Jadou (plus connue désormais sous le nom de Jean-Jadou), Marion, Elisou, Popo, Sam, Mama, Goguette, Raboulé et Sebou. Merci pour tous les méga goûters post exam, les vacances et WE, les fous-rires, les belles vues et les photo fraise ! J'espère qu'il y en aura encore des tas !!

À Marion, ma super binôme de la P1 à la D4, jusqu'à Bordeaux, accompagnées de nos fidèles compagnons : nos snickers glacés !! **A Cloclo**, notre coloc de rêve, nos parties d'Exploding Kitten pleine de folie, nos SMS du dimanche soir pour se dire à quel point tout ça c'est Perfecto !! **À Béré**, nos papotages, les bouquins partagés et les instants Olé Olé (V*****A)

Aux copains Bordelais, Benjam et Gaby, Nico, Pomme'Pote, Lulu mon acolyte sur le dance-floor, Margot, Hong-Nhung et nos moments de boulimie au Café du Commerce.

À la Team Crête, Nono, Hadri et le gros Valère, à mes côtés depuis des années.

Aux Chti'biloute et nos merveilleux moments autour de bière et de bonne grosse côte à l'os.

À Domie et Gilles avec qui j'ai partagé mon amour pour la danse classique pendant toutes ces années.

À Nuts et Coco, merci pour ces 6 mois d'allergie. Mais vous voir gesticuler vos grosses hanchettes n'avez pas de prix !

À Paul, mon patachon merci de ton soutien depuis le début, tel le coach Whitey. Merci aussi d'être devenu temporairement Bordelais pour mieux se retrouver. Même si finalement, cela t'aura permis de devenir un pro de la Marie Wave. J'espère suivre tes traces avec mon nouveau Pancho ! Et bientôt on enfourchera notre tandem pour devenir les Phacoch' En Sacoche (une, deux, une, deux...) et vivre de nouvelles aventures sur l'Opale Coast, avec nos futurs petits dondons.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	8
1.1. IMMUNOTHÉRAPIE	8
1.2. EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES	9
1.3. EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES CARDIO-VASCULAIRES.....	10
1.4. MYOCARDITE	11
1.4.1. Incidence et sévérité	11
1.4.2. Physiopathologie	12
1.4.3. Diagnostic	13
1.4.3.1. IRM cardiaque	14
1.4.3.2. Biopsies endomyocardiques.....	15
1.4.4. Traitements	16
1.4.5. Rechallenge	16
2. ARTICLE	18
2.1. INTRODUCTION	18
2.2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	19
2.3. RÉSULTATS.....	21
2.4. DISCUSSION	22
2.5. CONCLUSION	25
3. PERSPECTIVES.....	26
3.1. DÉPISTAGE DES ATTEINTES CARDIO-VASCULAIRES SOUS IMMUNOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE THORACIQUE.....	26
3.2. DÉPISTAGE GÉNÉRALISÉ DE LA MYOCARDITE IMMUNO-INDUITE EN ONCOLOGIE.....	26
3.3. DÉPISTAGE DES ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES SOUS THÉRAPIES ANTI-CANCÉREUSES EN ONCOLOGIE THORACIQUE	27
BIBLIOGRAPHIE	28
ANNEXES	32
RÉSUMÉ.....	58
ABSTRACT.....	59
SERMENT D'HIPPOCRATE	60

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CTL4 : Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4

EAM : Experimentalautoimmunemyocarditis

ECG : Electrocardiogramme

ECMO : Oxygénation par membre extra-corporelle

EGFR : Epidermal growth factor

EI : Effets indésirables

ETT : Echocardiographie transthoracique

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

ICI : Immune checkpoint inhibitors

IPCI : Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

IRM-C : Imagerie par résonance magnétique cardiaque

PD1 : Programmedcelldeathprotein 1

PDL1 : Programmed cell death protein ligand 1

TKI : Tyrosine kinase inhibitors

INTRODUCTION

1.1. IMMUNOTHÉRAPIE

Le principe de l'immunothérapie est de restaurer la réponse immunitaire antitumorale, basée sur le cycle de l'immunité antitumorale. En effet, les antigènes liés à la mort cellulaire sont libérés puis capturés par les cellules dendritiques pour être ensuite présentés aux lymphocytes T CD 8+. Cela va entraîner une expansion clonale de ces lymphocytes T, qui vont ensuite rejoindre le site tumoral par une extravasation à partir des vaisseaux sanguins et engendrer la destruction des cellules tumorales présentant l'antigène sur le complexe majeur d'histocompatibilité (figure 1).

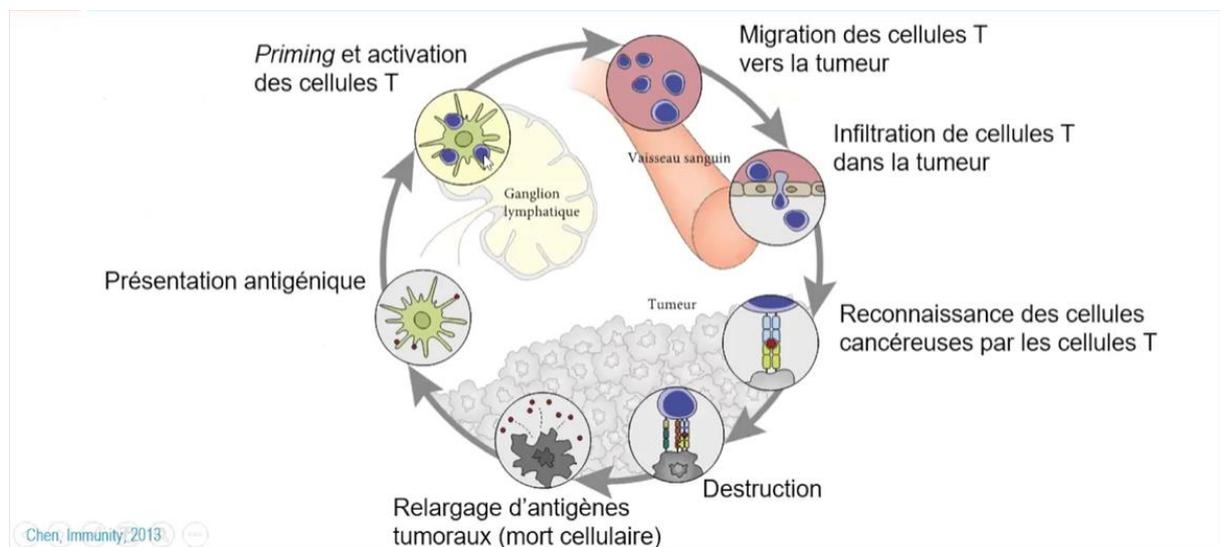


Figure 1 : Schéma simplifié de l'immunité anti-tumorale, d'après Chen et al. (1)

Mais chez les patients atteints de cancer, le cycle de l'immunité antitumorale ne fonctionne pas de manière optimale. Les cellules tumorales détournent ces mécanismes en inactivant les lymphocytes T par activation de points de contrôle qui régulent négativement le fonctionnement des lymphocytes T. (1) Parmi les points de contrôle on retrouve le PD1, un récepteur de contrôle immunitaire exprimé à la surface des cellules T, des cellules B et des macrophages activés. PD-1 se lie notamment au ligand 1 (PD-L1), qui est exprimé sur les cellules T, les cellules B, les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules cancéreuses activées. La liaison de PD-L1 à PD-1 provoque des effets immunosuppresseurs et permet à la tumeur d'éviter la destruction immunitaire en inhibant la prolifération et la survie des cellules T cytotoxiques et en réduisant la production de cytokines (principalement l'interleukine-2). Le CTL4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4) est un autre récepteur du point de contrôle immunitaire, exprimé exclusivement sur les cellules T. Il joue également un rôle sur la régulation des lymphocytes T (figure 2).

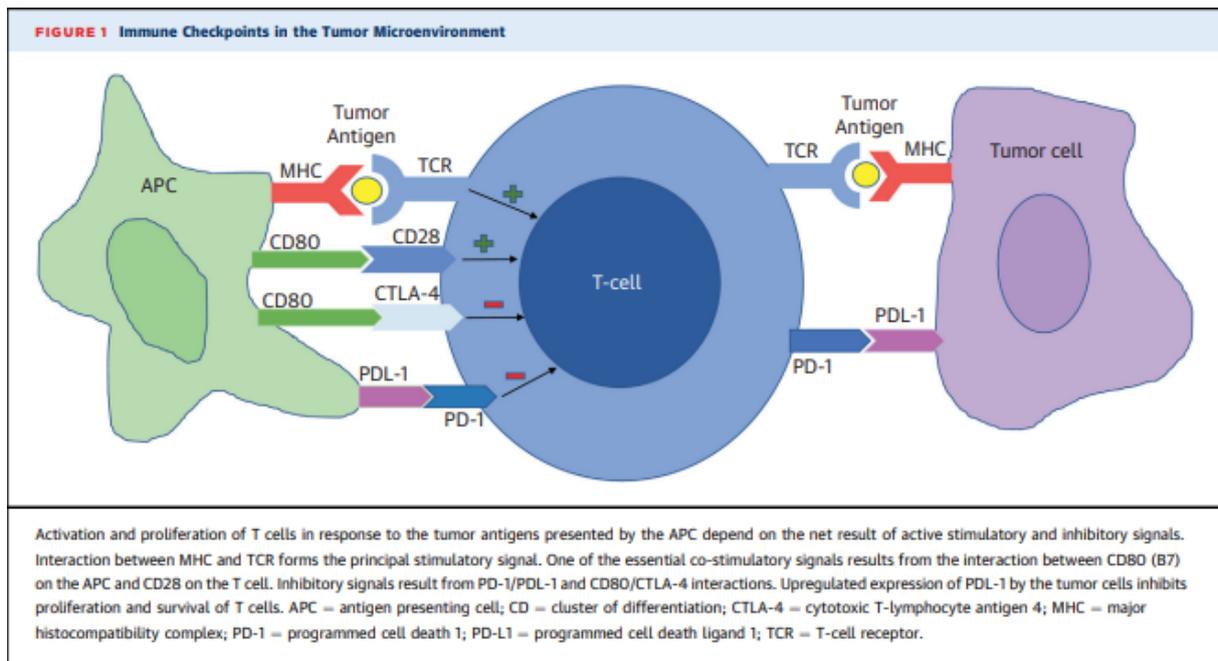


Figure 2 : point de contrôle immunitaire dans l'environnement péri-tumoral, d'après Ball and al, 2019 (2)

Ces mécanismes préviennent normalement les maladies auto-immunes, mais ils peuvent également empêcher le système immunitaire de détruire les cellules cancéreuses. La voie PD-1/PD-L1 joue un rôle crucial dans l'échappement immunitaire des cellules cancéreuses par le biais de la régulation positive de PD-1.(3) L'immunothérapie (c'est-à-dire les anticorps monoclonaux anti-PD1, anti-PDL1) a pour rôle de bloquer ces points de contrôle, empêchant ainsi la maladie tumorale d'inactiver le système immunitaire. Cela permet ainsi de libérer la réponse immunitaire antitumorale endogène. (4) Parmi les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPI), les anti-PDL1 (Atezolizumab, Durvalumab) et PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab) agissent au niveau du site tumoral pour éliminer le frein exercé par l'expression PDL 1 à la surface de la cellule tumorale. (1)

1.2. EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES

Malgré le bénéfice clinique du traitement par les IPI, leur utilisation est associée à un spectre d'effets indésirables (EI) immunologiques en renforçant les réponses immunitaires dans des organes non ciblés. (3)

Les EI immunologiques peuvent toucher de nombreux organes non ciblés : la peau, le tube digestif, les poumons, le système endocrinien, musculo-squelettique, nerveux, rénal, hématologique, oculaire et cardiovasculaire (figure 3).(5)

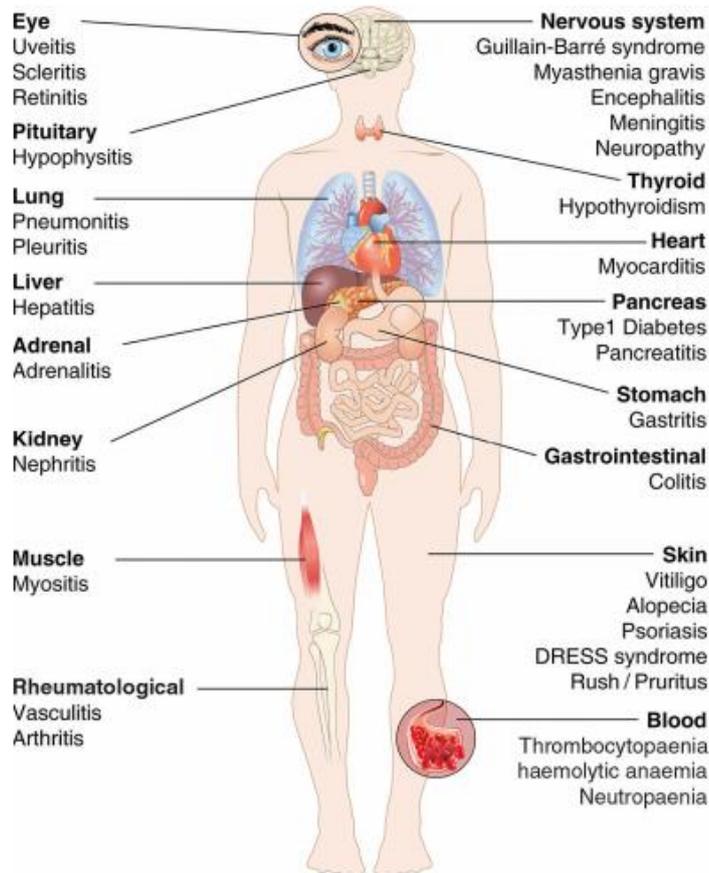


Figure 3 : Exemples d'effets indésirables immune-induits d'après Varricchi and al, 2017 (6)

1.3. EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES CARDIO-VASCULAIRES

PDL1 et PD1 sont exprimés par les cardiomyocytes. Les voies PD1/PDL-1 suppriment les lymphocytes T, maintiennent l'auto-tolérance et favorisent la résolution de l'inflammation. La voie de signalisation PD1 joue également un rôle central dans la protection du myocarde contre les lymphocytes T.(6)

Au niveau du système cardiovasculaire, les atteintes auto-immunes liées aux IPCI peuvent toucher le myocarde, le péricarde, le tissu électrique et/ou l'endothélium vasculaire. Ces entités peuvent être intriquées ou, au contraire, isolées. (7)

La manifestation clinique la plus courante de la cardiotoxicité liée à l'immunothérapie est la myocardite. Elle est notamment liée à l'infiltration endomyocardique par les lymphocytes T CD8+.

L'atteinte péricardique est une autre complication possible de l'immunothérapie. Son mécanisme reste inconnu mais pourrait impliquer un site ectopique d'invasion par des cellules T cytotoxiques stimulées par les IPCI. Les maladies péricardiques, définies comme des péricardites et des épanchements péricardiques, représentent 0,36 % des cas de toxicité. Elles sont plus fréquentes chez les patients traités pour un cancer pulmonaire. (8) L'utilisation des IPCI dans le traitement du cancer est associée à une augmentation du risque de péricardite avec une augmentation de la mortalité. La péricardite survient plus fréquemment quelques semaines à quelques mois après l'initiation de l'immunothérapie, mais peu apparaitre plus

tard voire une fois l'immunothérapie interrompue. La corticothérapie est recommandée pour les grades 3-4 et occasionnellement les grades 2. La péricardite liée à l'immunothérapie est une toxicité sous diagnostiquée. Une sensibilisation accrue et une surveillance étroite des maladies péricardiques seraient justifiées chez les patients traités par IPCI, en particulier chez les patients suivis pour un cancer du poumon.(8)

Les autres atteintes possibles sont l'arythmie, liée à une infiltration lymphocytaire du nœud sino auriculaire et atrioventriculaire, (9)l'hypertension artérielle, la tachycardie sinusale, le syndrome de Takotsubo, l'ischémie myocardique et le dysfonctionnement valvulaire.(3)

1.4. MYOCARDITE

1.4.1. Incidence et sévérité

La myocardite reste relativement rare, avec une incidence rapportée de 0,06% à 1%, bien que l'incidence exacte soit inconnue. La myocardite immuno-induite est responsable d'une létalité élevée, estimée à environ 50 %.

Le spectre de la myocardite peut s'étendre de forme infra-clinique à des formes sévères voire fulminantes. Avec un pronostic plus sombre dans les formes graves avec une mortalité supérieure aux formes infra-cliniques, comme cela est illustré par l'étude de Puzanov *et al.* (figure 4) (10)

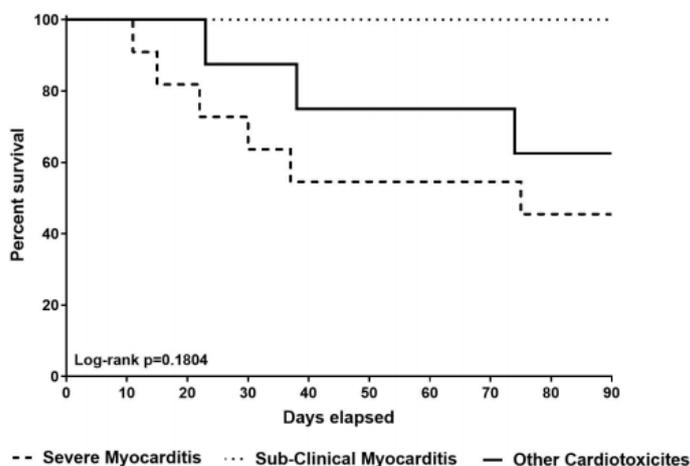


Figure 4 : Survie des patients atteints de myocardites immuno-induites selon leur gravité d'après Puzanov *et al.*(10)

Il a été rapporté que la myocardite était différemment associée selon le type d'immunothérapie. Les données de la littérature suggèrent que les effets indésirables immunologiques cardio-vasculaires semblent être plus fréquents chez les patients traités avec l'anti-CTLA-4 par rapport à ceux qui reçoivent l'anti-PD-1 et que le risque augmente avec le traitement combiné d'immunothérapie anti-CTLA-4 et anti-PD-1. (11) Or, l'étude descriptive de Mascolo *et al.* portant sur les données européennes de pharmacovigilance, montrait que

la majorité des effets indésirables immunologiques cardio-vasculaires, notamment la myocardite, était rapportée pour le nivolumab, suivi du pembrolizumab, de l'ipilimumab et de l'atezolizumab, avec une incidence plus élevée sous combinaison d'immunothérapie (figure 5 et 6). (11)

Table 3 Cardiac adverse events reported for individual case safety reports with one immune checkpoint inhibitor as the suspected drug

Cardiac adverse event	Nivolumab		Pembrolizumab		Ipilimumab		Atezolizumab		Durvalumab		Avelumab		Cemiplimab	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Myocarditis	215	16.4	171	16.3	15	9.3	23	18.1	17	17.7	2	7.7	3	60

Figure 5 : Incidence de la myocardite secondaire à l'administration IPCI, selon le type d'IPCI, d'après Mascolo et al. (11)

Table 4 Cardiac adverse events reported for individual case safety reports with more immune checkpoint inhibitors as suspected drugs

Cardiac adverse event	Nivolumab and ipilimumab		Nivolumab and pembrolizumab		Ipilimumab and pembrolizumab		Nivolumab and atezolizumab		Atezolizumab and pembrolizumab		Nivolumab, ipilimumab, and pembrolizumab	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Myocarditis	91	31.7	0	0.0	2	66.7	3	100.0	0	0.0	2	50.0

Figure 6 : Incidence de la myocardite secondaire à l'administration de combinaison IPCI, d'après Mascolo et al.(11)

Les taux de mortalité sont plus élevés avec l'association anti-PD-1 ou PD-L1 plus anti-CTLA-4, qu'avec la monothérapie par anti-PD-1 ou PD-L1 (67 % contre 36 % ; p=0-008). (12) Mais des cas de myocardite fulminante sont tout de même observés, comme celui décrit sous Nivolumab en monothérapie, nécessitant une prise en charge par ECMO. (13)

1.4.2. Physiopathologie

Des modèles animaux ont été utilisés pour étudier les effets de la réaction immunitaire associée à l'immunothérapie sur le cœur. La délétion génétique de PD-1 chez les souris a entraîné une cardiomyopathie dilatée, avec infiltration de cellules T CD4+ et CD8+ dans le myocarde. Le déficit en CTLA-4 entraînait aussi une infiltration lymphocytaire de plusieurs organes dont le cœur.

Chez des patients recevant une combinaison de nivolumab et d'ipilimumab, des clones de cellules T identiques ont envahi les tumeurs et le cœur, suggérant que les cardiomyocytes et les cellules néoplasiques partagent des épitopes.(14)

La DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) également connue sous le nom de CD26, est exprimée à la surface des cellules des lymphocytes T et agit comme co-stimulateur des lymphocytes T. Cette voie est impliquée dans la régulation du système immunitaire à médiation cellulaire. Il a été démontré que la DPP-4 est impliqué dans le développement de maladie auto-immune. Aussi, DPP-4interagit physiquement avec la cathepsine G, une protéase à sérine liée à la membrane

plasmique dans les cœurs de souris EAM (experimental autoimmune myocarditis). La suppression de l'activité cathepsine G par l'administration de linagliptine (un anti-DPP-4) atténue efficacement l'inflammation myocardique.(15) L'inhibition de la DPP-4 exerce donc un effet cardioprotecteur, prouvant ainsi le rôle de la DPP-4 dans l'inflammation cardiaque et son remodelage délétère (figure 7).(16)

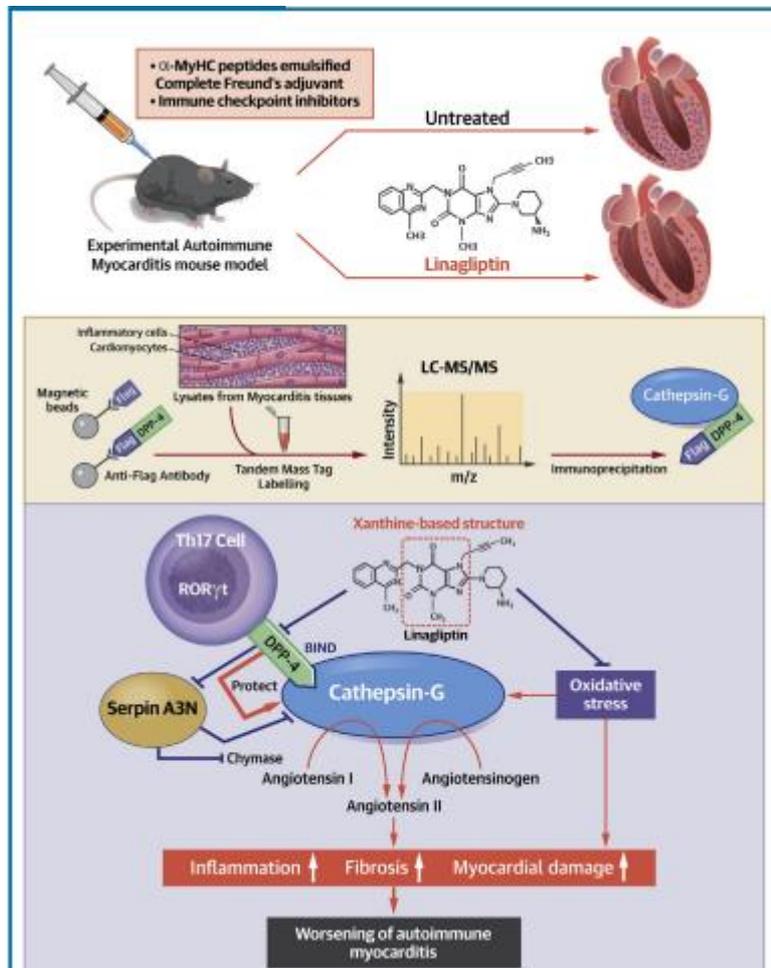


Figure 7 : Modèle animal expérimental de myocardite auto-immune et voies de signalisation impliquées d'après Shiheido-Watanabe Y et al. (15)

1.4.3. Diagnostic

Le diagnostic de myocardite immune-induite est difficile car il repose sur une combinaison de différents paramètres non pathognomoniques (figure 8).

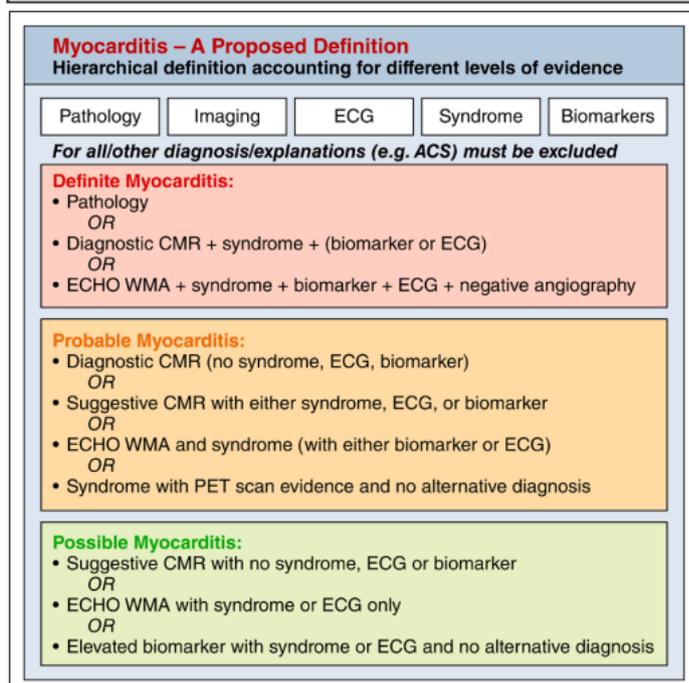
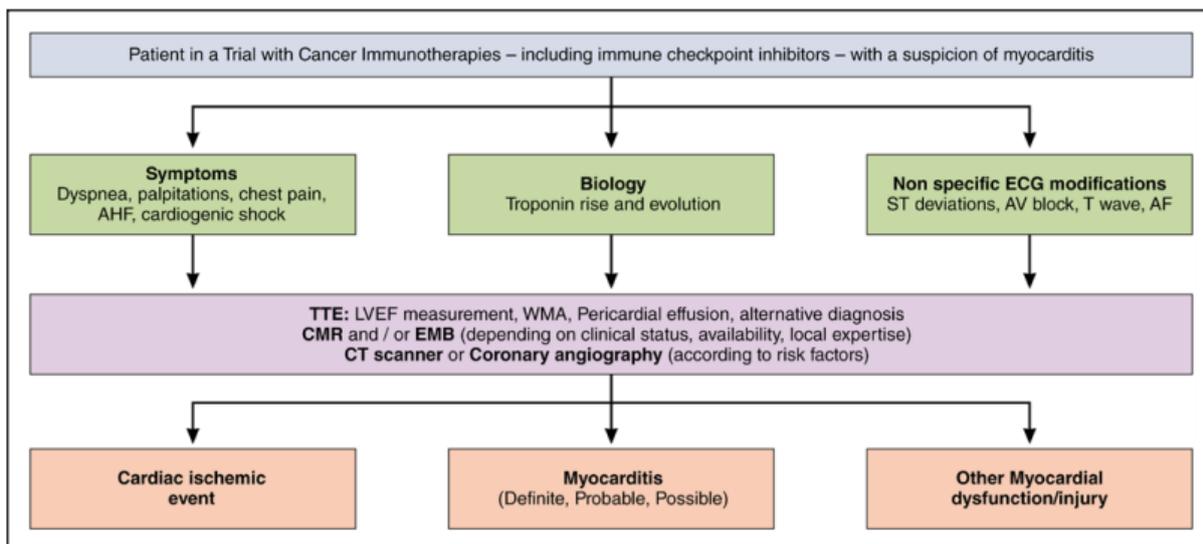


Figure 8 : Algorithme diagnostique des myocardites immuno-induites, d'après Bonaca et al.(17)

1.4.3.1. IRM cardiaque

L'IRM cardiaque permet de définir la fonction cardiaque et de caractériser une myocardite. Le diagnostic de myocardite à l'IRM cardiaque repose sur les critères de Lake Louise, actualisés en 2018(18,19). Les critères principaux suivants sont nécessaires pour diagnostiquer une myocardite dans un contexte clinique :

- a. Œdème myocardique : indiqué par des résultats anormaux sur la cartographie T2 ou les images pondérées en T2.
- b. Lésion myocardique non ischémique : confirmée par des résultats anormaux sur la cartographie T1, le rehaussement tardif au gadolinium ou la fraction volumique extracellulaire.

Des critères supplémentaires de soutien (figure 9) peuvent être évocateurs d'une myocardite, mais en l'absence des 2 critères susmentionnés, ils ne peuvent être considérés comme un diagnostic définitif de myocardite.

- a. Péricardite : indiquée par un épanchement péricardique ou un rehaussement tardif anormal au gadolinium/T2 ou T1 dans le péricarde.
- b. Dysfonctionnement systolique du ventricule gauche : indiqué par des anomalies régionales ou globales du mouvement de la paroi.

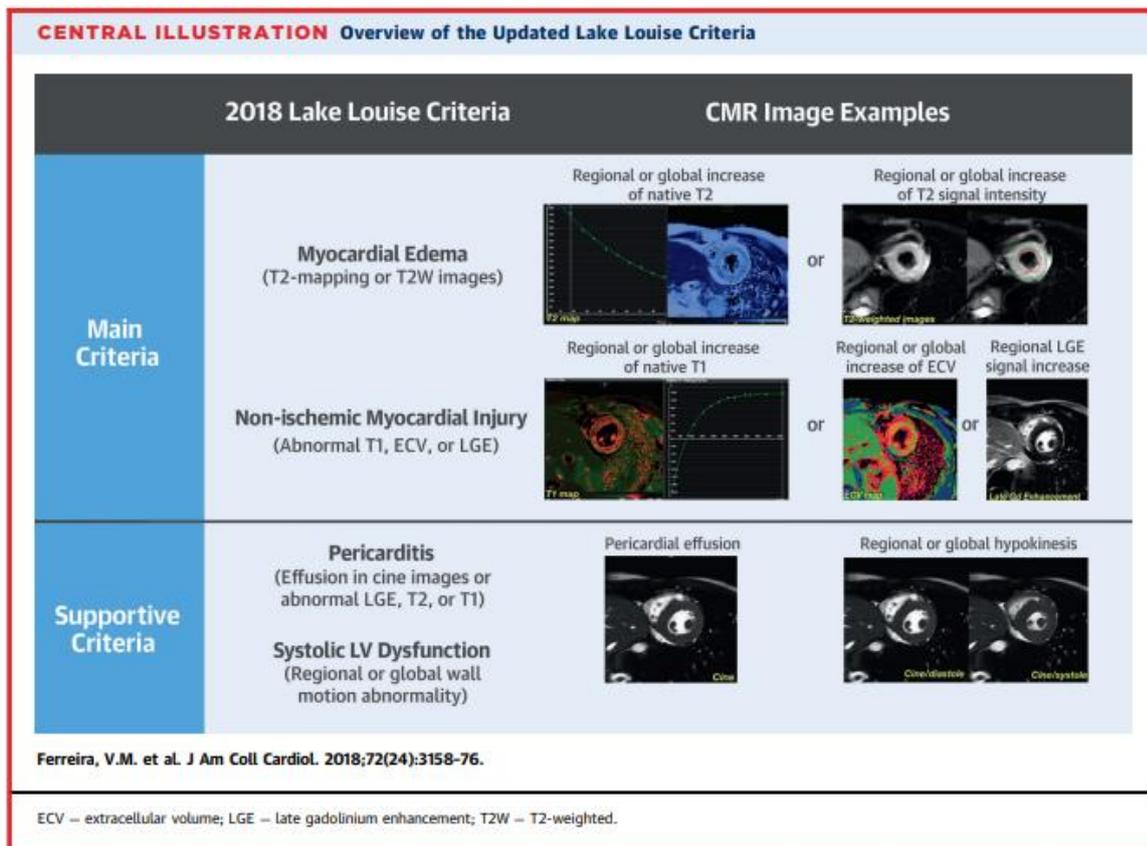


Figure 9 : Critères de myocardites immuno-induites en IRM myocardique, d'après Ferreira Vanessa M. et al. (20)

1.4.3.2. Biopsies endomyocardiques

Malgré l'avancée de techniques non invasives telle que l'IRM pour le diagnostic de myocardite, les biopsies endomyocardiques restent la pierre angulaire du diagnostic. En effet, elles permettent d'affirmer le diagnostic et d'établir un éventuel diagnostic différentiel (infectieuse, immuno-induite...). (18,21)

Le diagnostic histologique repose sur les critères de Dallas, nécessitant la présence de composants principaux : un infiltrat inflammatoire et une nécrose myocardique. Et l'ESC 2013 a complété cette définition par la présence d'une infiltration inflammatoire anormale définie par ≥ 14 leucocytes/mm² dont jusqu'à 4 monocytes/mm² avec la présence de lymphocytes T CD 3 positifs ≥ 7 cellules/mm². (18,21)

1.4.4. Traitements

La prise en charge de la myocardite immuno-induite repose sur les recommandations de l'ASCO (5) :

- Arrêter définitivement l'IPCI dès une toxicité de grade I
- Initier une corticothérapie forte dose (1 à 2 mg/kg de prednisone)
- Hospitaliser le patient et consulter un cardiologue
- Prendre en charge les symptômes cardiologiques conformément aux recommandations de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association
- Transférer immédiatement le patient vers une unité de soins coronariens pour les patients présentant un taux élevé de troponine ou des anomalies de conduction
- Ajouter un traitement par immunosuppresseur : mycophénolate, infliximab, globuline anti-thymocyte en cas de non-réponse à la corticothérapie.

D'autres pistes thérapeutiques sont à l'étude.

L'Abatacept, un agoniste du CTL4, a permis le traitement d'une myocardite immuno-induite fulminante, résistante à la corticothérapie forte dose intra-veineuse, chez une patiente traitée pour un cancer pulmonaire métastatique. L'Abatacept entraîne une inactivation du système immunitaire normal en inhibant la co-stimulation des lymphocytes T. Mais une évaluation plus approfondie de l'utilisation de l'Abatacept dans la myocardite induite par les IPCI est justifiée, étant donné les risques possibles de complications infectieuses et d'effets favorisant la croissance tumorale.(22)

Aussi, la Linagliptine, un anti-DPP4, est une autre stratégie potentiellement efficace contre la myocardite immuno-induite. Elle permet en effet de réduire l'infiltration par les cellules inflammatoires et améliore également la fibrose cardiaque. Son mécanisme d'action résulte de l'inhibition de la DPP4, qui entraîne une diminution de l'activité de la cathepsine G et réduit ainsi son effet anti-oxydant.(15)

1.4.5. Rechallenge

La décision de reprise de l'immunothérapie chez les patients atteints de myocardite immuno-induite est une question difficile qui n'a pas été bien étudiée.(10) L'ASCO recommande l'arrêt définitif en cas de toxicité de grade I (5), tandis que certains centres ont proposé une reprise prudente du traitement par IPCI avec ou sans stéroïdes à faible dose associés. (10)

Puzanov *et al.* ont proposé un algorithme de prise en charge des patients présentant une augmentation de la troponine (figure 10). Avec notamment une proposition de reprise de l'immunothérapie en cas de toxicité grade I-II avec normalisation des biomarqueurs cardiaques. (10)

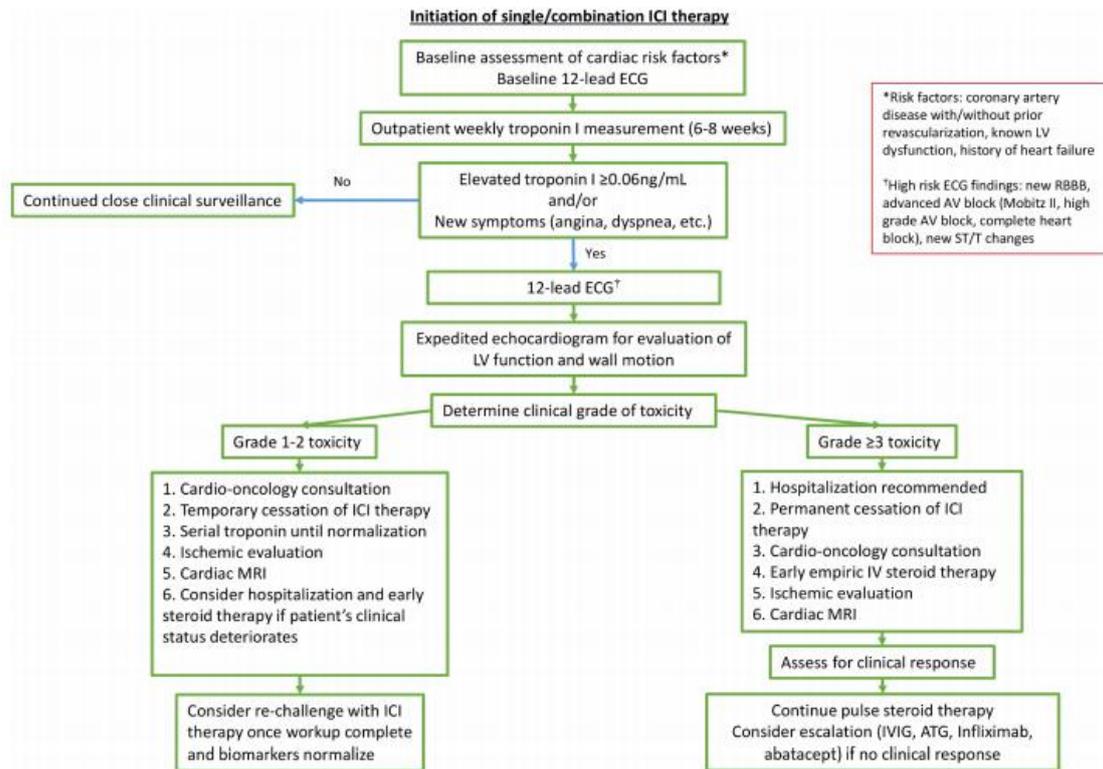


Figure 10 : algorithme décisionnel sur la prise en charge des effets indésirables cardio-vasculaires immuno-induits d'après Puzanov et al.(10)

La myocardite est donc une complication rare de l'immunothérapie mais probablement sous diagnostiquée, avec un taux de létalité important. (19) En raison de sa présentation hétérogène, elle peut être sous diagnostiquée. (23) L'incidence, le traitement et l'évolution des formes infracliniques restent un domaine à approfondir. (10)

Avec notre étude, nous avons donc cherché à évaluer de manière prospective, l'incidence de la myocardite immuno-induite et notamment les formes infracliniques, par un dépistage systématique, chez des patients atteints de cancer du poumon de stade IIIB à IV, pendant un suivi de 6 mois.

2. ARTICLE

2.1. INTRODUCTION

L'immunothérapie a considérablement amélioré les résultats cliniques dans de multiples types de cancer, notamment le cancer du poumon.(24) En France, il existe actuellement quatre immunothérapies approuvées pour le cancer du poumon, le nivolumab, le pembrolizumab, (tous deux anti-programmed death-1, PD-1), l'atezolizumab et le durvalumab (tous deux anti-programmed death ligand-1, PD-L1). Leurs indications dans le traitement du cancer du poumon continuent de s'étendre et elles sont souvent considérées comme le traitement de première ligne.(19)

La myocardite est considérée comme une toxicité peu fréquente de l'immunothérapie avec une incidence variant de 0,01 à 1%. (19) Cependant, il est probable que la myocardite soit sous-diagnostiquée, en raison de l'absence de dépistage et de répertoriage systématique des événements cardiologiques dans les essais cliniques sur l'immunothérapie. De plus, la myocardite immuno-induite a été décrite comme ayant une évolution fulminante, avec un taux de létalité de 30 à 50 %.(19) Une méta-analyse de l'incidence des effets indésirables immunologiques chez les patients traités pour un cancer du poumon non à petites cellules avancé a montré que la myocardite touche 0,5 % de la population.(25) Il a été rapporté que la myocardite était différemment associée selon le type d'immunothérapie. Par exemple, la combinaison du pembrolizumab et de l'ipilimumab a donné lieu à un plus grand nombre de cas de myocardite que le pembrolizumab, le nivolumab ou l'atezolizumab administrés seuls ou en association avec une chimiothérapie. (26,27) Cependant, une myocardite peut aussi survenir avec une immunothérapie administrée seule. (12) Les EI immunologiques surviennent à la suite de l'inhibition des points de contrôle immunitaires, ce qui entraîne des réponses auto-immunes locales et systémiques. L'une de ces réponses est la régulation à la hausse des cellules T CD4+ et CD8+ qui, avec les macrophages, infiltrent et attaquent les myocytes et le tissu de conduction cardiaque, provoquant une myocardite. (28)

La présentation hétérogène de la myocardite et les données limitées sur son incidence, après l'initiation de l'immunothérapie, pourraient conduire à son sous-diagnostic. Le délai médian d'apparition de la myocardite à partir de la première perfusion d'immunothérapie varie de 34 [21 ; 75] à 65 [2 ; 454] jours. (23) Étant donné que la surveillance cardiaque (par exemple, ECG ou troponine) n'est pas effectuée systématiquement dans la plupart des essais cliniques sur l'immunothérapie ou dans la pratique clinique, l'incidence réelle de la myocardite reste inconnue. Le diagnostic de myocardite peut être fondé sur des examens appropriés, comme recommandés par la Société européenne de cardiologie. (29) Il est intéressant de noter que la présentation clinique de la myocardite s'étend sur un spectre allant de forme légère à sévère, comme le suggèrent les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour la gestion des EI immunologiques. (5) Par exemple, la présentation peut varier d'une élévation asymptomatique des biomarqueurs cardiaques à une décompensation grave avec défaillance d'organe.

Par conséquent, la nécessité d'une sensibilisation accrue pour suspecter, diagnostiquer et traiter la myocardite immuno-induite est cruciale chez les patients atteints de cancer du poumon recevant un traitement par immunothérapie.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer de manière prospective l'incidence de la myocardite immuno-induite et l'incidence d'autres événements cardiovasculaires majeurs tels que la cardiopathie ischémique ou l'insuffisance cardiaque, chez des patients atteints de cancer du poumon de stade IIIB à IV, traités par immunothérapie, lors d'un suivi exhaustif de 6 mois.

2.2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Plan de l'étude

Tous les patients adultes chez qui, un traitement par immunothérapie, pour un cancer du poumon de stade IIIB-IV, a été débuté entre le 1er mai 2020 et le 1er novembre 2020, dans le service de pneumologie du CHU de Bordeaux, ont été inclus. Tous les participants ont fourni un consentement écrit éclairé.

Cadre éthique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Bordeaux (France). Ce travail est conforme à la protection des données personnelles de santé et à la protection de la vie privée avec le cadre d'application prévu par l'article 65-2 de la loi informatique et liberté modifiée et le règlement général sur la protection des données. L'étude a été enregistrée sous le numéro suivant CHUBX2020RE0275.

Données collectées

Les données suivantes ont été recueillies : caractéristiques démographiques, tabagisme, maladies cardiovasculaires préexistantes (coronaropathie, arythmie, anomalies de la conduction et insuffisance cardiaque), type de cancer du poumon (cancer du poumon non à petites cellules et cancer du poumon à petites cellules) et classification (stade IIIB et IV, selon la 7e classification TNM de l'AJCC), le type d'immunothérapie, la combinaison ou non à de la chimiothérapie, le nombre de lignes de traitement, les maladies auto-immunes préexistantes et les autres effets indésirables immunologiques pendant le traitement. Nous avons utilisé les directives de déclaration STROBE dans notre étude (Annexe 1).

Définition et suivi de la myocardite

Les taux de base de troponine et de peptide natriurétique, l'ECG et l'ETT ont été réalisés avant la première perfusion d'immunothérapie afin d'évaluer d'éventuels changements par rapport aux valeurs de base, par exemple des modifications de la FEVG, de la fonction diastolique, du mouvement de la paroi ou l'apparition épanchement péricardique.

Avant l'administration de l'immunothérapie, les taux de biomarqueurs (troponine et peptide natriurétique) et l'ECG ont été effectués pour dépister une myocardite. Une myocardite éventuelle était suspectée en cas de survenue de l'un des événements indésirables suivants : nouveaux symptômes cardiovasculaires, augmentation des taux de biomarqueurs cardiaques ou modifications suivantes de l'ECG : allongement de l'intervalle PR, bloc auriculo-

ventriculaire, arythmies ventriculaires, complexes ventriculaires prématurés fréquents, dépression de ST ou inversions diffuses de l'onde T.

En cas de suspicion de myocardite, des explorations complémentaires ont été réalisées : une ETT, une IRM-C et une coronarographie. En IRM-C était évaluée l'imagerie pondérée en T2, le rehaussement tardif au gadolinium, la fraction du volume extracellulaire, la cartographie T1 et T2.

Pour le diagnostic de la myocardite par IRM-C, les critères de Lake Louise ont été utilisés dans notre étude, qui stipulent que si (19,20) : l'IRM-C identifie à la fois un œdème myocardique et une lésion myocardique non ischémique, elle est hautement suggestive d'une myocardite.

Diagnostic de la myocardite

L'un des critères suivants est utilisé pour diagnostiquer une myocardite dans un contexte clinique :

- a. Œdème myocardique : indiqué par des résultats anormaux sur la cartographie T2 ou les images pondérées en T2.
- b. Lésion myocardique non ischémique : confirmée par des résultats anormaux sur la cartographie T1, le rehaussement tardif au gadolinium ou la fraction volumique extracellulaire.

Des critères supplémentaires de soutien (ci-dessous) peuvent être évocateurs d'une myocardite, mais en l'absence des 2 critères susmentionnés, ils ne peuvent être considérés comme un diagnostic définitif de myocardite :

- a. Péricardite : indiquée par un épanchement péricardique ou un rehaussement tardif anormal au gadolinium/T2 ou T1 dans le péricarde.
- b. Dysfonctionnement systolique du ventricule gauche : indiqué par des anomalies régionales ou globales du mouvement de la paroi.

Des biopsies endomyocardiques ont été réalisées en cas de suspicion de myocardite et guidées en fonction des anomalies de l'IRM-C. Le tissu myocardique a été évalué en utilisant les critères de Dallas ; un critère histologique requérant 2 composants principaux : un infiltrat inflammatoire et une nécrose myocardique. (30) Avant la biopsie endomyocardique, une coronarographie a été réalisée pour exclure toute coronaropathie significative. Si la myocardite était confirmée, elle était classée en définie/probable/possible selon une définition consensuelle. (17) Enfin, les traitements de la myocardite potentielle ont été décidés selon les recommandations internationales. (19)

Analyse statistique

Les données sont fournies sous forme de moyenne ou de n (%), selon le cas. La survie globale et la survie sans progression ont été analysées par analyse de Kaplan-Meier avec test log-rank, et en fonction de la survenue d'une myocardite. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique Graph Pad Prism®.

2.3. RÉSULTATS

99 patients (52% d'hommes, âge moyen : 64 ±9 ans) traités pour un cancer du poumon et ayant reçu une première administration d'immunothérapie entre le 1er mai 2020 et le 1er novembre 2020, ont été inclus dans l'étude (Annexe 2, Figure 1). 38% des patients avaient des maladies cardiovasculaires préexistantes et 15% souffraient d'une insuffisance cardiaque préexistante. De plus, 6 % des patients avaient une troponine positive avant de commencer le traitement, parmi lesquels 2 patients avaient une cardiopathie ischémique préexistante, stable et un patient dont l'exploration a fait découvrir un rétrécissement aortique serré, pris en charge par une surveillance. La majorité des patients (66%) étaient atteints d'un adénocarcinome (Annexe 3,

Tableau 1) et 67 % étaient traités par une combinaison d'immunothérapie et de chimiothérapie. 61 % étaient en première ligne de traitement et 72% des patients ont reçu du Pembrolizumab (Annexe 4, Tableau 2).

Trois cas de myocardite ont été diagnostiqués au cours du suivi de 6 mois (Annexe 5, Tableau 3), correspondant à une incidence de 3 %. Deux cas ont rapporté des douleurs thoraciques, tandis qu'une élévation du taux de troponine sérique a été observée pour les trois : 75,0ng/l dans le premier cas, 20,8ng/l dans le deuxième cas et 202,0ng/l dans le troisième cas. La durée moyenne entre la première administration d'immunothérapie et le début de la myocardite était de 144±3 jours (147 jours pour le premier et le deuxième cas ; 141 jours pour le troisième cas). Une toxicité cutanée de grade 1 a été observée entre la première et la deuxième perfusion chez un patient atteint de myocardite, mais aucune maladie auto-immune préexistante n'avait été signalée (Annexe 5, Tableau 3). Aucune anomalie électrocardiographique n'a été observée et l'ETT a retrouvé une FEVG préservée chez les 3 cas. Nous avons pu distinguer la myocardite de l'ischémie myocardique ou de l'infarctus du myocarde grâce à une coronarographie systématique précoce.

Le premier patient présentait une élévation asymptomatique des biomarqueurs cardiaques. L'IRM-C a montré un œdème myocardique en cartographie T2 et un rehaussement tardif avec une distribution non coronaire. Des biopsies endomyocardiques ont été réalisées en fonction des anomalies de l'IRM-C et ont révélé un œdème non spécifique. Ce patient a été classé comme myocardite certaine en raison de l'augmentation des biomarqueurs cardiaques, d'une IRM-C positive et d'une coronarographie négative, conformément aux recommandations de l'ASCO. (17) Le deuxième patient a été classé comme myocardite possible en raison d'une élévation asymptomatique des biomarqueurs cardiaques, d'une IRM-C et d'une coronarographie négative. (17) Et le troisième cas a été classé comme myocardite certaine en raison d'une élévation asymptomatique des biomarqueurs cardiaques, d'une IRM-C positive et d'une coronarographie négative (Annexe 5, Tableau 3). (17)

Les trois patients ont reçu des corticostéroïdes comme recommandé. (2,5,31) De la méthylprednisolone par voie intraveineuse pour le premier patient et de la prednisone par voie orale, sans médicament immunosuppresseur supplémentaire pour les autres patients. Les traitements administrés étaient conformes aux recommandations de l'ASCO pour les EI immunologiques. Et une surveillance de la troponine a également été effectuée.(5) Les 3

patients ont présenté une myocardite légère et se sont rétablis sans complications. Aucun événement cardiaque indésirable majeur, par exemple décès cardiovasculaire, arrêt cardiaque, choc cardiogénique et bloc cardiaque complet hémodynamiquement significatif nécessitant un stimulateur cardiaque, n'a été noté.

Les 3 cas ont été déclarés à la pharmacovigilance (Annexe 6)

Compte tenu de la présentation non sévère et de l'absence d'alternative thérapeutique concernant la prise en charge du cancer bronchique, après discussion multi-disciplinaire et en accord avec le centre de référence nationale, une nouvelle injection d'immunothérapie a été effectuée chez le premier et le deuxième patient, après normalisation du taux de troponine. Dans le premier cas, le Nivolumab a été administré 124 jours après la myocardite et a été poursuivi en raison de l'absence de récurrence. Dans le second cas, le Pembrolizumab a été réadministré, 71 jours après la myocardite et une récurrence est survenue 42 jours (soit 3 perfusions) après la ré-administration. La récurrence a été détectée par des modifications de l'ECG (bloc ventriculaire gauche *de novo*) et une élévation de la troponine sérique, alors que l'IRM-C était normale. Une biopsie endomyocardique n'a pas été réalisée en raison d'une balance bénéfice-risque négative. Le diagnostic de myocardite a été retenu compte tenu de la normalisation de l'ECG sous corticostéroïde. Aucune stratégie de rechallenge n'a été envisagée pour le troisième patient.

Après un suivi de 6 mois, la survie médiane sans progression et la survie globale étaient respectivement de 169 [102 ; 233] et 209 [147 ; 249] jours. La mortalité n'a pas augmenté chez les patients atteints de myocardite à la fin du suivi, comparativement à l'ensemble des patients suivis sous immunothérapie ($p=0,29$) (Annexe 7, Figure 2).

Devant une élévation du taux de troponine chez un autre patient, une coronarographie a été réalisée et a confirmé coronaropathie sous-jacente, qui a donc bénéficié d'une angioplastie. Le patient n'avait pas signalé de maladie cardiovasculaire préexistante, mais plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme actif, âge > 50 ans) avaient été retenus. Enfin, l'ETT systématique avant la première administration d'immunothérapie a permis de détecter 8 cas d'insuffisance cardiaque méconnue, dont un seul avec une FEVG entre 40-50%, conduisant à un traitement spécifique ; tandis que les 7 autres présentaient une insuffisance cardiaque diastolique. De plus, parmi les 3 cas de valvulopathie découvertes fortuitement, une sténose aortique sévère a été observée.

2.4. DISCUSSION

Résultats principaux

Dans notre étude de cohorte prospective en milieu hospitalier, l'incidence de la myocardite a été systématiquement évaluée chez 99 patients atteints de cancer du poumon (stade IIIB à IV) et traités par immunothérapie. Une incidence de 3 % de myocardite a été observée au cours d'un suivi de 6 mois. Tous les cas de myocardite étaient bénins et sans événement cardiaque indésirable majeur. Aucune augmentation de la mortalité n'a été observée chez les patients atteints de myocardite. Dans notre étude, la myocardite est survenue plus tardivement que

dans les études précédentes, c'est-à-dire que le délai moyen entre la première administration d'immunothérapie et la myocardite était de 144 ±3 jours.

Aucune caractéristique clinique spécifique n'a été associée à l'apparition de la myocardite ; les 3 cas étant différents en termes de type histologique de cancer, de type d'immunothérapie, de combinaison ou non à la chimiothérapie et du nombre de ligne de traitement. Aucun des cas n'avait de maladie auto-immune sous-jacente. Le premier cas avait des antécédents de coronaropathie sans insuffisance cardiaque et le second, des antécédents de valvulopathie, sans insuffisance cardiaque associée. En résumé, dans notre étude, la myocardite a été observée plus fréquemment et plus tardivement chez les patients atteints de cancer du poumon traités par immunothérapie. En effet, l'incidence de la myocardite (3 %) était plus élevée que la fourchette de 0,06 à 1,14 % précédemment rapportée (19), ce qui pourrait être s'expliqué par la surveillance systématique rigoureuse et donc la détection précoce de la myocardite. Le dépistage de la myocardite n'est pas systématiquement effectué chez les patients recevant de l'immunothérapie, ce qui pourrait conduire à un sous-diagnostic. Bien que l'incidence de la myocardite soit élevée (3 %), les cas étaient légers et n'ont pas affecté la mortalité. L'absence de mortalité liée à la myocardite dans notre étude pourrait être liée au fait que les 3 patients étaient traités par monothérapie d'immunothérapie. Par exemple, une grande base de données sur la sécurité des médicaments suggère que la myocardite est plus fréquente et plus grave avec l'association de l'ipilimumab et du nivolumab par rapport à la monothérapie. (27) Une autre hypothèse pourrait être que le dépistage systématique rigoureux effectué a conduit à une détection plus précoce de la myocardite. Ceci a permis d'arrêter précocement l'immunothérapie et d'initier une corticothérapie (intraveineuse ou orale), afin d'éviter une évolution vers une forme fulminante. (32) De plus, la myocardite dans notre étude avait un début plus tardif que la durée moyenne observée dans d'autres études (23,32), ce qui souligne encore la nécessité d'un dépistage systématique.

Nous avons également remarqué une tendance à une meilleure survie chez les patients ayant eu une myocardite, ce qui suggère une forte réponse immunitaire. Ces résultats correspondent aux conclusions de la méta-analyse de Hussaini *et al.* qui indique que l'immunothérapie a une meilleure efficacité chez les patients ayant développé des EI immunologiques dans différents cancers, y compris le cancer du poumon. (33)

En raison de la normalisation de la troponine sous corticothérapie, une reprise de l'immunothérapie a été envisagée chez les 2 premiers cas, une fois la corticothérapie terminée, avec une récurrence de myocardite légère pour le second cas, mais pas pour le premier. Du fait de l'absence d'alternatives thérapeutiques et du manque de recommandations clairement établies pour une stratégie de rechallenge (5,23), l'avis d'un centre expert français a été sollicité et a ensuite été validée en réunion multidisciplinaire.

Il est intéressant de noter que les cas de myocardite dans notre étude étaient asymptomatiques et que la FEVG était normale à l'ETT. L'IRM-C était normale pour l'un des cas, et une biopsie endomyocardique n'a été réalisée que pour le premier cas. Des résultats normaux sont fréquemment observés dans la phase précoce de la maladie (28) ; un rapport suggère une IRM-C normale chez près de 70 % des patients (19). La myocardite immuno-induite est une maladie complexe qui ressemble à de nombreux autres syndromes cardiaques aigus. Son diagnostic est difficile car il repose sur une combinaison de différents paramètres

non pathognomoniques, tels que : les biomarqueurs (troponine, peptides natriurétiques), l'imagerie (ECG, ETT, IRM-C), les procédures (biopsie endomyocardique, coronarographie). Cependant, étant donné l'incidence élevée (3%) observée dans notre étude, nous aurions tendance à proposer d'effectuer un dépistage systémique jusqu'à ce que des données plus définitives soient disponibles. (34)

L'IRM-C et les biopsies endomyocardiques ne sont pas disponibles dans tous les centres médicaux et, en raison de leur nature invasive, elles pourraient ne pas convenir aux patients asymptomatiques. Notre étude indique que si l'ETT ne contribue pas au diagnostic précoce de la myocardite, elle est pertinente pour le dépistage d'autres événements cardio-vasculaires. Dans notre étude, l'ETT pré thérapeutique a permis de détecter 8 cas d'insuffisance cardiaque et 3 cas de valvulopathies.

Les premières manifestations de la myocardite sont souvent des complications cardiaques graves, par exemple des arythmies ventriculaires, un bloc auriculo-ventriculaire, mais la FEVG est souvent préservée (23,27,32). Par exemple, dans une étude de Mahmood et al. 51% des patients atteints de myocardite immuno-induite avaient une FEVG normale. De même, chez 38% des patients atteints de myocardite, une FEVG normale a été observée malgré le développement d'événements indésirables cardiaques majeurs. (34)

Les fumeurs présentent un risque accru de cancer du poumon et d'athérosclérose (35), ce qui en fait une population particulièrement vulnérable. Dans une étude, 66% des patients atteints de cancer (n=60 676) présentaient également un syndrome coronarien aigu ; et les cancers les plus répandus étaient le lymphome (19%) et le cancer du poumon (18,3%). (36) En revanche, dans une étude de Van-Herk-Sukel et al., les patients atteints de cancer du poumon (N=3717) n'ont pas montré un risque plus élevé de développer un infarctus du myocarde par rapport aux témoins sans cancer. (37) Dans notre étude, seul un patient présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire a eu une élévation de la troponine liée à une coronaropathie et est décédé quelques mois après le diagnostic. D'ailleurs, les comorbidités cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et arythmies cardiaques) ont été observées avec une faible survie, dans une étude portant sur 95 167 patients atteints de cancer du poumon.(38)

Forces de l'étude

Il s'agit de la plus grande étude prospective sur la myocardite immuno-induite dans le cancer du poumon. Bien qu'aucune caractéristique clinique spécifique n'ait été identifiée avec l'apparition de la myocardite, notre étude souligne l'intérêt d'une stratégie de dépistage systématique précoce et rigoureuse pour détecter la myocardite, lors du traitement par immunothérapie des patients atteints de cancer du poumon. Le dépistage rigoureux mis en place a permis le diagnostic et la prise en charge précoces de 3 cas de myocardite et, par extension, a peut-être permis une réduction effective de la mortalité.

Limites de l'étude

Notre étude était monocentrique avec un possible effet de centre, en particulier pour l'accès à l'IRM-C et à la biopsie endomyocardique. La probabilité d'un surdiagnostic doit être prise en compte pour toute stratégie de dépistage, mais dans notre étude, il n'y a eu qu'une seule élévation de la troponine (qui a conduit à une angioplastie).

2.5. CONCLUSION

Les résultats de notre étude indiquent l'intérêt du dépistage systématique de la myocardite chez les patients atteints de cancer du poumon, traités par immunothérapie. Un dépistage précoce est particulièrement utile dans les cas présentant une symptomatologie non spécifique et permettrait de diminuer le risque de progression vers une forme fulminante. Nous encourageons donc les praticiens à intégrer une stratégie de dépistage systématique de la myocardite, avec au moins une surveillance régulière de la troponine, lors du traitement des patients atteints de cancer du poumon par immunothérapie.

3. PERSPECTIVES

3.1. DÉPISTAGE DES ATTEINTES CARDIO-VASCULAIRES SOUS IMMUNOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE THORACIQUE

Il serait intéressant de poursuivre le recueil des cas de myocardites immuno-induites, dans la cohorte de patients du service d'oncologie thoracique du CHU de Bordeaux, selon les mêmes modalités que dans notre étude, afin de confirmer (ou non) l'incidence retrouvée.

La surveillance des paramètres cardiaques (notamment le dosage de la troponine) n'est pas réalisée en routine dans la majorité des essais oncologiques. Ceci peut donc expliquer une sous-évaluation de l'incidence des complications cardiovasculaires immuno-induites, dont la myocardite, étant donné son caractère hétérogène et aspécifique compliquant le diagnostic. (6) De plus, la myocardite est une atteinte pouvant être grave, en raison de son évolution parfois fulminante, responsable d'un taux de létalité de 30-50%. (19) Cela renforce donc l'intérêt du dépistage systématique de la myocardite (au moins par la surveillance régulière de la troponine) chez les patients atteints de cancer du poumon, traités par immunothérapie, qui permet ainsi de diminuer le risque de progression vers une forme fulminante. D'autant plus que le dosage régulier de la troponine représente un coût raisonnable.

Le dépistage systématique permet également la détection d'éventuelles autres complications cardio-vasculaires de l'immunothérapie tels que la péricardite, les troubles électriques, etc.

3.2. DÉPISTAGE GÉNÉRALISÉ DE LA MYOCARDITE IMMUNO-INDUITE EN ONCOLOGIE

Notre étude souligne l'intérêt d'une stratégie de dépistage systématique précoce et rigoureuse pour détecter la myocardite, avec au moins une surveillance régulière de la troponine, lors du traitement par immunothérapie des patients atteints de cancer du poumon. Ce dépistage pourrait être généralisé aux autres disciplines de l'oncologie, comme la dermatologie, où l'immunothérapie est d'usage fréquent dans le cadre de mélanomes avancés, notamment avec des combinaisons d'immunothérapie, associées à des cas de myocardites plus sévères et plus fréquentes qu'en cas d'immunothérapie seule. (6)

Une collaboration entre oncologues, cardiologues, immunologistes et autres spécialistes d'organes (dermatologues, pneumologues, gastro-entérologues, etc.) est donc maintenant nécessaire pour une meilleure caractérisation des mécanismes de cardiotoxicité de l'immunothérapie. Ainsi que pour une identification et une prise en charge optimale des patients à risque d'effets indésirables cardiaques immunologiques. (6)

3.3. DÉPISTAGE DES ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES SOUS THÉRAPIES ANTI-CANCÉREUSES EN ONCOLOGIE THORACIQUE

La question d'un dépistage systématique des complications cardiovasculaires pouvant apparaître au cours d'autres thérapies anti-cancéreuses en oncologie thoracique peut se poser.

En effet les TKI (les inhibiteurs des tyrosines kinases), parmi lesquels les anti-EGFR, sont pourvoyeurs d'allongement du QT. Cela pouvant conduire à des réductions de dose voire des interruptions de traitement. Aussi, des cas d'insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG ont également été rapportés. (39)

Le Lorlatinib, un TKI anti-ALK/ROS-1 peut être responsable de dyslipidémie, pouvant favoriser à terme des complications cardiovasculaires. (40)

En revanche, les chimiothérapies employées dans le cancer du poumon n'ont pas de cardiotoxicité démontrée, comme cela peut être le cas avec les anthracyclines par exemple.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. juill 2013;39(1):1-10.
2. Ball Somedeb, Ghosh Raktim K., Wongsangsak Sariya, Bandyopadhyay Dhruvajyoti, Ghosh Gopal Chandra, Aronow Wilbert S., et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 1 oct 2019;74(13):1714-27.
3. Sławiński G, Wrona A, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G, Lewicka E. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity in Patients Treated for Non-Small Lung Cancer: A Review. *Int J Mol Sci*. 29 sept 2020;21(19):7195.
4. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. avr 2012;12(4):252-64.
5. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2018;36(17):1714-68.
6. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017;2(4):e000247.
7. Mirabel M. Toxicité des immunothérapies en cardiologie. 2020;3.
8. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, Quinaglia T, Hartmann S, Gilman HK, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. juin 2021;9(6):e002771.
9. Yang S, Asnani A. Cardiotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer*. juill 2018;42(4):422-32.
10. Puzanov I, Subramanian P, Yatsynovich YV, Jacobs DM, Chilbert MR, Sharma UC, et al. Clinical characteristics, time course, treatment and outcomes of patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *J Immunother Cancer*. juin 2021;9(6):e002553.
11. Mascolo A, Scavone C, Ferrajolo C, Rafaniello C, Danesi R, Del Re M, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiotoxicity: An Analysis of Spontaneous Reports in Eudravigilance. *Drug Saf [Internet]*. 18 juin 2021 [cité 14 juill 2021]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s40264-021-01086-8>
12. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *The Lancet*. 10 mars 2018;391(10124):933.
13. Wang F, Liu Y, Xu W, Zhang C, Lv J, Ma S. Fulminant myocarditis induced by immune checkpoint inhibitor nivolumab: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. déc 2021;15(1):336.

14. Finke D, Heckmann MB, Salatzki J, Riffel J, Herpel E, Heinzerling LM, et al. Comparative Transcriptomics of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis Identifies Guanylate Binding Protein 5 and 6 Dysregulation. *Cancers*. 20 mai 2021;13(10):2498.
15. Shiheido-Watanabe Y, Maejima Y, Kasama T, Tamura N, Nakagama S, Ito Y, et al. Linagliptin, A Xanthine-Based Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Ameliorates Experimental Autoimmune Myocarditis. *JACC Basic Transl Sci*. juin 2021;6(6):527-42.
16. Peyster EG, Margulies KB. Is it Time for Trials on Preventing Immune-Mediated Myocardial Damage? *JACC Basic Transl Sci*. juin 2021;6(6):543-5.
17. Bonaca Marc P., Olenchock Benjamin A., Salem Joe-Elie, Wiviott Stephen D., Ederhy Stephane, Cohen Ariel, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics. *Circulation*. 2 juill 2019;140(1):80-91.
18. Ederhy S, Salem J-E, Dercle L, Hasan AS, Chauvet-Droit M, Nhan P, et al. Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis of Immune Checkpoints Inhibitors Related Myocarditis. *Front Oncol*. 13 mai 2021;11:640985.
19. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, Thuny F, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J*. 7 mai 2020;41(18):1733-43.
20. Ferreira Vanessa M., Schulz-Menger Jeanette, Holmvang Godtfred, Kramer Christopher M., Carbone Iacopo, Sechtem Udo, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 18 déc 2018;72(24):3158-76.
21. Murphy L, McGuckin M, Giblin G, Keogh A, McGovern B, Fabre A, et al. The role of endomyocardial biopsy in suspected myocarditis in the contemporary era: A 10-year National Transplant Centre experience. *Cardiovasc Pathol*. juill 2021;107366.
22. Salem J-E, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson DB, Moslehi JJ, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2377-9.
23. Escudier Marion, Cautela Jennifer, Malissen Nausicaa, Ancedy Yann, Orabona Morgane, Pinto Johan, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Related Cardiotoxicity. *Circulation*. 21 nov 2017;136(21):2085-7.
24. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 1 déc 2018;19(12):1579-89.
25. Hu Y-B, Zhang Q, Li H-J, Michot JM, Liu H-B, Zhan P, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. déc 2017;6(Suppl 1):S8-20.
26. Fan Q, Hu Y, Yang C, Zhao B. Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A real-world analysis of post-marketing surveillance data. *Int Immunopharmacol*. 1 nov 2019;76:105866.

27. 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.* 3 nov 2016;375(18):1749-55.
28. Thuny F, Alexandre J, Salem J-E, Mirabel M, Dolladille C, Cohen-Solal A, et al. Management of Immune Checkpoint Inhibitor–Induced Myocarditis. *JACC CardioOncology.* janv 2021;S2666087320303355.
29. Caforio ALP, Marcolongo R, Jahns R, Fu M, Felix SB, Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev.* 1 nov 2013;18(6):715-32.
30. Thomas Aretz H. Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol.* 1 juin 1987;18(6):619-24.
31. Zhang Lili, Zlotoff Daniel A, Awadalla Magid, Nohria Anju, Mahmood Syed S, Hassan Malek, et al. Abstract 14733: Major Adverse Cardiac Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation.* 19 nov 2019;140(Suppl_1):A14733-A14733.
32. Mahmood Syed S., Fradley Michael G., Cohen Justine V., Nohria Anju, Reynolds Kerry L., Heinzerling Lucie M., et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 24 avr 2018;71(16):1755-64.
33. Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, Raphael J, Blanchette P, Maleki Vareki S, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* janv 2021;92:102134.
34. Palaskas Nicolas, Lopez-Mattei Juan, Durand Jean Bernard, Iliescu Cezar, Deswal Anita. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc.* 21 janv 2020;9(2):e013757.
35. Ravenel JG, Nance JW. Coronary artery calcification in lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res.* juin 2018;7(3):361-7.
36. Mrotzek SM, Lena A, Hadzibegovic S, Ludwig R, Al-Rashid F, Mahabadi AA, et al. Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment. *Clin Res Cardiol.* 1 févr 2021;110(2):200-10.
37. van Herk-Sukel MPP, Shantakumar S, Penning-van Beest FJA, Kamphuisen PW, Majoor CJ, Overbeek LIH, et al. Pulmonary Embolism, Myocardial Infarction, and Ischemic Stroke in Lung Cancer Patients: Results from a Longitudinal Study. *Lung.* 1 oct 2013;191(5):501-9.
38. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Lyerly HK, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer.* 1 avr 2015;88(1):85-93.
39. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 11 janv 2018;378(2):113-25.

40. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* déc 2019;20(12):1691-701.

ANNEXES

1) STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

A prospective study to detect immune checkpoint inhibitors' associated Myocarditis, among patients treated for lung cancer

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	YES P2 L1-23 abstract
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	P3 L24-25
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	P4 L10-13
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	P4 L16-17
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	P4 L16-21
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	P4 L16-P5 L7 Not relevant
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	P5 L7-P6 L3
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	Not relevant
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	Not relevant
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	Not relevant
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	Not relevant
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses	P6 L5-11 Not relevant Not relevant Not relevant Not relevant

Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	P6 L14-16 Figure 1 Figure 1
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	P6 L16-20 Table 1 Table 1 P8 L3
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	P6 L20
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	Not relevant Not relevant Not relevant
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	Not relevant
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	P8 L16-20
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	P10 L23-25
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	P7 L7-13
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	P11 L11-13
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Not relevant

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

2)

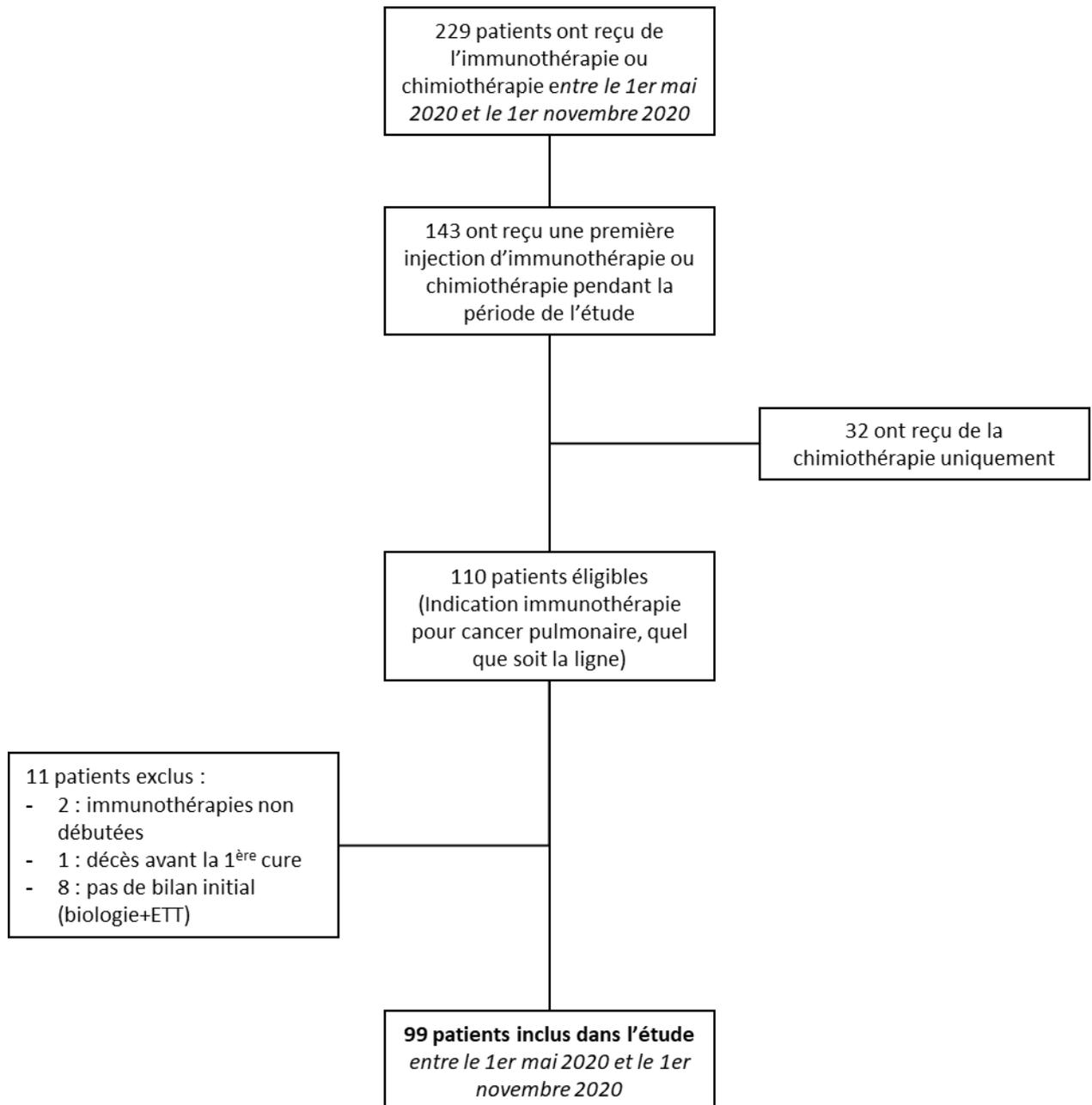


Figure 1 : Diagramme de flux

3)

	Cohorte entière N=99 (%)	
	Caractéristiques des patients	
Général	Age moyen (années)	64
	Sexe Masculin	51(52%)
Facteurs de risque	Tabac	
	Non	10(10%)
	Sevré > 3ans	40(40%)
	Actif	49(49%)
	Antécédents cardio-vasculaires	
	Coronaropathie	14(14%)
	Pathologie athéromateuse autre	11(11%)
	Trouble de conduction/rythme	13(13%)
	Insuffisance cardiaque	
	<40%	1(1%)
	40-50%	6(6%)
	>50%	8(8%)
	Facteurs de risque cardio-vasculaires	
Âge (homme>50ans ; femme>60ans)	80(81%)	
Diabète	19(19%)	
Dyslipidémie	32(32%)	
HTA	18(18%)	
Type Anatomom-	Adénocarcinome	65(66%)
	Épidermoïde	17(17%)
	Carcinome pulmonaire à petites cellules	12(12%)
	Autres	5(5%)
Biomarqueurs à l'inclusion	Troponine positive avant 1^{ère} cure	6(6%)
	Troponine	13+/-21 ^μ
	BNP	44+/-41 ^π
	NT-pro-BNP	341+/-448 ^Ω
	CPK	64+/-55 [†]
ECG à l'inclusion	Longueur PR	153+/-27 [‡]
	Longueur QRS	94+/-21 [♯]
ETT à l'inclusion	FEVG (%)	61+/-6,5 [⌣]
	Strain (%)	-18+/-3,1 [⌘]
	S'VD (cm/sec)	13,6+/-2,66 ^ω

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Données manquantes : μ=8 (8%), π=25 (25%), †=14 (14%), ‡=11 (11%), ♯=9 (9%), ⌣=2 (2%), ⌘=39 (39%), ω=14 (14%)

Patients concernés : Ω=15 (15%)

HTA : hypertension artérielle, ECG : électrocardiogramme, ETT : échocardiographie transthoracique, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

Données exprimées en moyenne +/- écart-type

4)

	Cohorte entière N=99(%)	
Type immunothérapie	Pembrolizumab	71 (72%)
	Nivolumab	7 (7%)
	Atezolizumab	8 (8%)
	Durvalumab	11 (11%)
	M7824	2 (2%)
Monothérapie ou combinaison	Monothérapie	33 (33%)
	Combinaison	66 (67%)
Ligne de traitement	1ère ligne	60 (61%)
	2ème ligne	33 (33%)
	≥ 3ème ligne	6 (6%)
Myocardite		3 (3%)
Suivi	Médiane de suivi	209 [147 ;249]
	Mortalité	28 (28%)

Tableau 2 : Suivi des patients

5)

	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Type anatomo-pathologique	Épidermoïde	Adénocarcinome	Carcinome pulmonaire à petites cellules
Type immunothérapie	Atezolizumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
Monothérapie ou combinaison	Monothérapie	Combinaison	Combinaison
Ligne de traitement	2ème ligne	1ère ligne	1ère ligne
Antécédents immunologiques	non	non	non
Autres évènements immunologiques sous traitement	non	cutané (grade I)	non
Durée entre C1 et la myocardite (en jours)	147	147	141
Biomarqueurs au moment de l'évènement			
<i>Troponine (ng/l) norme <15,6ng/l</i>	75	20,8	202
<i>BNP (pg/ml)</i>	13	21	45
<i>CPK (UI/l)</i>	38	57	33
ECG au moment de l'évènement			
<i>Rythme sinusal</i>	oui	oui	oui
<i>PR (ms)</i>	160	178	160
<i>QRS (ms)</i>	100	96	80
ETT au moment de l'évènement			
<i>FEVG(%)</i>	53	61	65
<i>Strain(%)</i>	-19,5	non réalisé	non réalisé
<i>S'VD(cm/sec)</i>	11,5	non réalisé	non réalisé
IRM cardiaque			
<i>Œdème en T2</i>	oui	non	oui
<i>Rehaussement tardif après injection Gadolinium</i>	oui	non	oui
Coronarographie	négative	négative	négative
Biopsie myocardique	œdème spécifique	non réalisée	non réalisée
Diagnostic final retenu	myocardite certaine	myocardite possible	myocardite certaine
Rechallenge par immunothérapie			
<i>oui/non</i>	oui	oui	non
<i>Type immunothérapie</i>	Nivolumab	Pembrolizumab	-
<i>Durée jusqu'au rechallenge (en jours)</i>	124	71	-
<i>Réccurrence myocardite</i>	non	oui	-
Médiane de suivi (en jours)	209 (147;249)	209 (147;249)	209 (147;249)
Décès	non	non	non

Tableau 3 : Description des cas de myocardite

6) Déclaration en pharmacovigilance des cas de myocarde

SYSTEME NATIONAL DE VIGILANCE

Fiche N° : BX20216569 N° Local : Centre de : BORDEAUX
 Type : Effet indésirable Date de notification : 06/07/2021 Date dernière information : 06/07/2021

PATIENT

Age : 74 An(s) Sexe : F Taille : Poids :
 Antécédent(s) : Carcinome bronchique
 Facteurs de risque :
 Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité du cas : GRAVE (Autre situation médicale grave, (Prolongation de l' Hospitalisation)
 Autre situation médicale grave (texte) :

Date de début	Date de fin	Libellé	Evolution	Med Conf	D	M	H	I	A	O
14/10/2020		Thrombose veineuse	Rétabli/Résolu							X
03/11/2020		Myocardite	Rétabli/Résolu				X			

Légende: D Décès, M Mise en jeu du pronostic vital, H Hospitalisation/prolongation d'hospitalisation, I Incapacité/invalidité, A Anomalie ou malformation congénitale, O Autre situation médicale grave

MEDICAMENT(S)

KEYTRUDA										
Lot	Voie	Dose	Posologie	Du	Au	Durée	OMS			
UNK	Perfusion intraveineuse	200 milligram	1 cyclique	11/05/2020	15/10/2020	127 Jour(s)	Suspect			
Indication : Carcinome bronchique à type de cellule non précisé stade IV										
Effets	Délai survenue	Action prise	Déchallenge	Rechallenge		C	S	I	NI	B
Thrombose veineuse	126 jour(s)	Arrêt	Pas d'amélioration	Pas d'info ou interprétable		1	2	2	2	1
Myocardite	146 jour(s)	Arrêt	Pas d'amélioration	Pas de réapparition des symptômes		1	2	2	2	4
CARBOPLATINE										
Lot	Voie	Dose	Posologie	Du	Au	Durée	OMS			
							Concomitant			
Indication :										

Edité le : 08/07/2021

Page 1/6

SYSTEME NATIONAL DE VIGILANCE

ALIMTA							
Lot	Voie	Dose	Posologie	Du	Au	Durée	OMS
							Concomitant
Indication :							

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification

COMMENTAIRES

Description du cas
<p>Patiente suivie pour un adénocarcinome bronchique depuis 04/2020 traité par carboplatine 310 mg - Alimta 690mg et pembrolizumab 200mg en première ligne (3 cures du 11/05/2020 au 24/07/2020) puis pembrolizumab 200 mg seul du 12/08/2020 au 19/10/2020 (4 cures)</p> <p>Effet indésirable 14/10/2020 : Thrombi multiples dans les veines profondes des muscles gastrocromiens du mollet gauche ; au sein des veines péronières gauches puis au sein des veines tibiales postérieures droites Introduction d'un traitement anticoagulant Le 3 novembre 2020 avant la cure de Pembrolizumab, élévation de la troponine à deux fois la normale (20,8 ng/l pour une norme <10), raison pour laquelle elle est hospitalisée.</p> <p>Clinique la patiente est parfaitement asymptomatique. Il n'y a notamment pas de signe de myosite clinique ni autre signe de toxicité de l'immunothérapie. L'hémodynamique est conservée et la patiente est apyrétique.</p> <p>Biologie La biologie de contrôle confirme l'élévation de la troponine à 34 ng/l pour une norme < 15. Le BNP est normal de même que les CPK</p> <p>Paraclinique L'électrocardiogramme s'inscrit en rythme sinusal à 66 bpm avec onde P et espace PR normal. Les QRS sont fins 87 ms sans déviation axiale. On note des ondes T biphasiques de V1 à V4. Il n'y a pas d'autre anomalie. L'échographie cardiaque retrouve : ventricule gauche non dilaté non hypertrophié avec une fraction d'éjection à 61% sans trouble de la cinétique segmentaire. La bioprothèse aortique fonctionne normalement. Il n'y a pas de valvulopathie mitrale. Les pressions de remplissage du ventricule gauche ne sont pas élevées. La PAPS par litre est mesurée à 29 mmHg. Le péricarde est sec. L'IRM cardiaque confirme une fraction d'éjection à 70% sans dilatation ventriculaire. Les séquences de T2 ne mettent pas en évidence d'œdème myocardique focale diffus et il n'y a pas d'anomalie sur les séquences de rehaussement tardif. Il n'y a donc pas d'argument IRM pour une myocardite ou un infarctus. contrôle de la coronarographie qui retrouve une plaque de ITVA distale sans sténose significative et sans argument en faveur d'un franc coronarien aigu. D'après les critères diagnostiques de Bonaca, possible myocardite sous immunothérapie. Pas de biopsie endomyocardique et corticothérapie per-os avec décroissance progressive</p> <p>Evolution Le 22/12/2020, reprise du pembrolizumab seul jusqu'au 26/02/2021 (4 cures)</p>

Edité le : 08/07/2021

Page 2/6

SYSTEME NATIONAL DE VIGILANCE

26/02/21 : Apparition d'un BGG de novo à l'ECG et repositivité de la troponine IRM cardiaque : Plage d'œdème myocardique au niveau inféro-latéro-apical, associée à une augmentation focale de la valeur du T1 myocardique et sans prise de contraste, compatible avec une lésion de myocardite aiguë
 Relecture de l'IRM non en faveur d'une myocardite sur l'IRM. Cependant, résolution du bloc de branche gauche sous corticothérapie plutôt en faveur de ce diagnostic
 Arrêt du pembrolizumab devant la toxicité cardiaque

N.B. : Imputation faite sans préjudice des éléments d'investigations qui pourraient être effectués dans le cadre de procédures juridiques ou amiables d'indemnisation.

Antécédents du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

Commentaires du notificateur :

Commentaires de l'émetteur :

Edité le : 08/07/2021

Page 3/5

SYSTEME NATIONAL DE VIGILANCE

Fiche N° : BX20216568 N° Local : Centre de : BORDEAUX
 Type : Effet indésirable Date de notification : 06/07/2021 Date dernière information : 06/07/2021

PATIENT

Age : 65 An(s) Sexe : F Taille : Poids :
 Antécédent(s) : Carcinome bronchique à type de cellule non précisé stade IV, Hypertension artérielle, Cancer du sein, Infection à SARS-CoV-2
 Facteurs de risque :
 Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité du cas : GRAVE ((Prolongation de l) Hospitalisation)
 Autre situation médicale grave (texte) :

Date de début	Date de fin	Libellé	Evolution	Méd Conf	D	M	H	I	A	O
13/01/2021		Myocardite	Non rétabli/Non résolu					x		

Légende: D Décès, M Mise en jeu du pronostic vital, H Hospitalisation/prolongation d'hospitalisation, I Incapacité/invalidité, A Anomalie ou malformation congénitale, O Autre situation médicale grave

MEDICAMENT(S)

TECENTRIQ									
Lot	Voie	Dose	Posologie	Du	Au	Durée	OMS		
UNK	Perfusion intraveineuse	1200 milligram	Tous les 1 mois	28/08/2020	28/12/2020	123 Jour(s)	Suspect		
Indication : Carcinome bronchique à type de cellule non précisé stade IV									
Effets	Délai survenue	Action prise	Déchallenge	Rechallenge	C	S	I	Ni	B
Myocardite	139 jour(s)	Arrêt	Pas d'amélioration	Pas d'info ou interprétable	1	2	2	2	4
CARBOPLATINE									
Lot	Voie	Dose	Posologie	Du	Au	Durée	OMS		
							Concomitant		
Indication									
ETOPOSID									

Edité le : 08/07/2021

Page 4/5

SYSTEME NATIONAL DE VIGILANCE

Lot	Vole	Dose	Posologie	Du	Au	Durée	OMS
							Concomitant
Indication							

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification

COMMENTAIRES

Description du cas
 Patiente suivie pour un adénocarcinome bronchique depuis 2013 avec métastase cérébrale en 08/2020 traité par tumorectomie frontale avec chimiothérapie par carboplatine - etoposide et atezolizumab en première ligne (4 cures du 28/08/2020 au 09/11/2020) avec radiothérapie en novembre devant une réponse partielle et atezolizumab seul en maintenance du 07/12/2020 au 28/12/2020 (2 cures)

ATCD cardiovasculaires: tabagisme récemment sevré à 40 PA, une hypertension artérielle, artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec de multiples angioplasties et dilatations et pontages iliofémoraux. Sa dernière échographie en aout 2020 retrouvait une FEVG 70 %, sans trouble de cinétique segmentaire, sans valvulopathie mitro-aortique significative, une bonne fonction ventriculaire droite sans signe indirect d'HTAP. Elle aurait présenté un AVC sans séquelle en 1997.
 PCR Covid positive le 23/10/2020, symptomatologie anorexie, toux, asthénie, nausées

Effet indésirable
 Depuis le 13/01/2021, la patiente présente des douleurs thoraciques fluctuantes au repos évoquant dans leur description un angor instable. Dosage de la troponine à 200 ng/l. Aux Urgences, cette élévation est confirmée à 136 ng/l associée à une augmentation des D-dimères 1494ng/ml, les BNP sont normaux à 68 pg/mL. Elle ne présente plus de douleur thoracique depuis le matin et son ECG ne met pas en évidence de trouble évident de la repolarisation. Un angioscanner thoracique met en évidence une embolie pulmonaire segmentaire artérielle gauche inférieure sans retentissement cardiologique en amont. Une coronarographie diagnostique est réalisée ne retrouvant pas de lésion coronarienne significative. Il est cependant mis en évidence une sténose serrée calcifiée de l'ostium de la sous-clavière gauche. La patiente en est asymptomatique.
 Devant cette augmentation de troponine sans étiologie coronarienne, une IRM myocardique es réalisée et retrouve une FEVG conservée et un cadème myocardique localisé au segment antéromédian sous-épicaire compatible avec une myocardite

Conclusion : myocardite secondaire à l'immunothérapie probable. Corticothérapie orale avec décroissance progressive

Evolution
 25/02/2021 : persistance d'un cadème myocardique sur IRM
 arrêt de l'atezolizumab et surveillance simple.

N.B. : Imputation faite sans préjudice des éléments d'investigations qui pourraient être effectués dans le cadre de procédures juridiques ou amiables d'indemnisation.

Antécédents du patient :

SYSTEME NATIONAL DE VIGILANCE

<p>Résultats d'examens complémentaires non structurés :</p> <p>Commentaires du notificateur :</p> <p>Commentaires de l'émetteur :</p>
--

SYSTEME NATIONAL DE VIGILANCE

Fiche N° : BX20210593 N° Local : Centre de : BORDEAUX
 Type : Effet indésirable Date de notification : 08/02/2021 Date dernière information : 08/02/2021

PATIENT

Age : 56.00 An(s) Sexe : F Taille : Poids :
 Antécédent(s) : Tabagisme, BPCO, Anorexie mentale, Schizophrénie paranoïde, Carcinome épidermoïde du poulmon
 Facteurs de risque :
 Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité du cas : GRAVE (Prolongation de l' Hospitalisation)
 Autre situation médicale grave (texte) :

Date de début	Date de fin	Libellé	Evolution	Méd Conf	D	M	H	I	A	O
08/10/2020		Myocardite	Résolu/Résolu					x		

Légende: D Décès, M Mise en jeu du pronostic vital, H Hospitalisation/prolongation d'hospitalisation, I Incapacité/fnvalité, A Anomalie ou malformation congénitale, O Autre situation médicale grave

MEDICAMENT(S)

TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion									
Lot	Vole	Dose	Posologie	Du	Au	Durée	OMS		
UNK	Perfusion intraveineuse	1200 milligram	1 cyclique	14/05/2020	17/09/2020	127.00 Jour(s)	Suspect		
Indication									
Carcinome épidermoïde du poulmon									
Effets	Délat survenue	Action prise	Déchallenge	Rechallenge	C	S	I	NI	B
Myocardite	147.0 jour(s)	Arrêt	Nette amélioration	Pas de rechallenge	2	1	1	-	3

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification

COMMENTAIRES

Edité le : 08/07/2021

Page 1/3

SYSTEME NATIONAL DE VIGILANCE

Description du cas

Contexte :
 Patiente suivie en psychiatrie pour schizophrénie paranoïde.
 Août 2018 : diagnostic de carcinome épidermoïde bronchique, excisé, classé T4N1M0.
 20/09/18 : irradiation thoracique (66 Gy en 33 fractions de 3 Gy sur le volume tumoral pulmonaire, 50 Gy sur les aires ganglionnaires envahies).
 06/09/19 : progression tumorale de la lésion LSG primitive.
 10/10/19-02/01/20 : 4 cycles de chimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel en hebdomadaire, permettant une réponse partielle non significative. C1J15 annulé devant une anémie et C2,C3,C4 J15 annulés pour neutropénie (substitution par pegfilgrastim et érythropoïétine).
 14/05/20 : C1-7 d'atezolizumab (2ème ligne, devant la suspicion de progression pulmonaire de la lésion LSG au TDM TAP). Très discrète progression après 3 cycles, stable après 6 cycles.
 06/07/20 : augmentation des lésions cibles de 8% et stabilité des lésions non cibles au TDM.

Effet indésirable :
 08/10/20 : survenue d'une myocardite.

Bilan biologique :
 Créatinine : 59 micromol (8/10)
 BNP : 15 pg/mL (8/10)
 Troponine : 61 ng/L (8/10)

Examens complémentaires :
 8/10 : échographie retrouvant un ventricule gauche non dilaté non hypertrophié de FEVG 53% sans trouble de la cinétique, sans valvulopathie, ventricule droit normal, pressions et volémies équilibrées. Epanchement péricardique de faible abondance 7-8mm.
 Anatomopathologie ne retrouvant pas d'infiltrat inflammatoire (difficulté technique de la biopsie).
 IRM myocardique en faveur d'une myocardite aiguë de la couronne apicale associant œdème focal et plages de nécrose non ischémique.
 9/10 : biopsie endomyocardique retrouvant un discret œdème non spécifique.
 Absence de coronaropathie associée.

Traitements correcteurs :
 Bolus de méthylprednisolone 1g 3 jours de suite relayé par prednisone 2 mg/kg avec décroissance progressive pour limiter le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë. Traitement par furosémide 40 mg per os introduit sur l'apparition d'œdème des membres inférieurs secondaire à la corticothérapie.

Evolution :
 Le 9/11/2020 : en RCP de cancérologie, décision de suspension du traitement (dernière cure C7 le 17/09), irradiation de la lésion costale et surveillance active.
 Bonne réponse à la corticothérapie avec négativation du taux de troponine et disparition de l'œdème myocardique sur les séquences T2 en IRM.
 Le 9/02/2021 : C1 nivolumab 240 mg avec bonne tolérance immédiate

Antécédents du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

Edité le : 08/07/2021

Page 2/3

SYSTEME NATIONAL DE VIGILANCE

Commentaires du notificateur :

Commentaires de l'émetteur :

7)

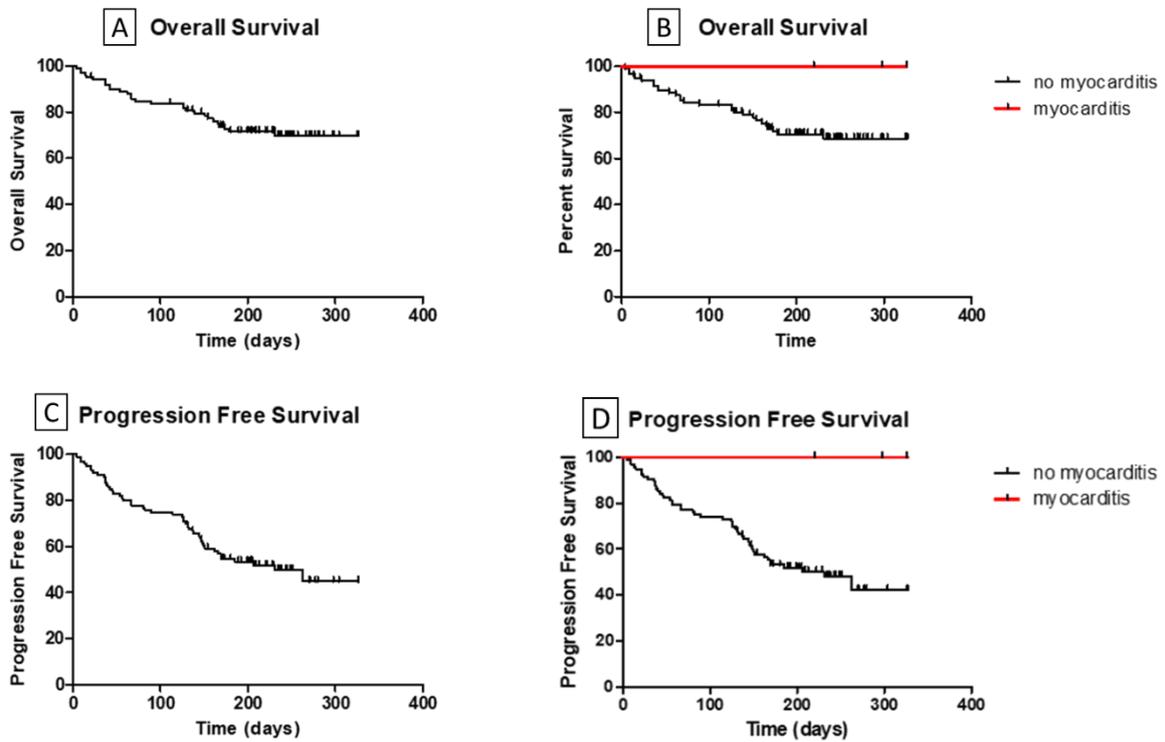


Figure 2 : Survie

- (A) Survie globale durant le suivi de tous les patients
- (B) Survie globale durant le suivi des patients sans myocardite comparée à celle des patients avec une myocardite
- (C) Survie sans progression durant le suivi de tous les patients
- (D) Survie sans progression durant le suivi des patients sans myocardite comparée à celle des patients avec une myocardite

8) Article soumis au Lung Cancer

A prospective study to detect immune checkpoint inhibitors' associated Myocarditis, among patients treated for lung cancer

Clara Faubry^{1,*} and Maxime Faure^{2,*}, Rémi Veillon¹, Anne-Iris Lemaître², Charlotte Vergnenègre¹, Hubert Cochet^{3,4,5}, Sadia Khan⁶, Chantal Raheison^{1,6}, Pierre Dos Santos^{2,3,4}, Maeva Zysman^{1,7}

1. Pulmonary Department, CHU Haut-Lévêque, Bordeaux, France
2. Heart failure unit, Cardiology Department, CHU Haut-Lévêque, Bordeaux, France
3. Lyric Institute, Fondation Bordeaux Université, F-33000 Univ. Bordeaux, France.
4. Univ. Bordeaux, INSERM 1045, Pessac, France.
5. Department of Cardiovascular Imaging, CHU Bordeaux, Pessac, France.
6. Bordeaux University, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, team: EPICENE, UMR 1219, Bordeaux, France
7. Univ. Bordeaux, Centre de Recherche cardio-thoracique, INSERM U1045, CIC 1401. F-33600 Pessac, France.

*Equal contribution

Running header (shortened title): Myocarditis and Immune checkpoint inhibitors

Corresponding author : ZYSMAN Maéva, Service des Maladies Respiratoires, Hôpital Haut-Lévêque
CHU Bordeaux, F-33600 Pessac, France, maeva.zysman@chu-bordeaux.fr

Abstract

Introduction

Immune checkpoint inhibitors are widely used in lung cancer management. However, myocarditis which is a rare, yet potentially severe adverse related event associated with ICIs, could be underreported. The study aimed to prospectively evaluate the incidence of subclinical myocarditis, through systematic screening, among patients receiving ICIs for lung cancer.

Methods.

All patients receiving a first administration of ICIs for non-small and small lung cancer, between May and November 2020, in the pulmonary department of Bordeaux University Hospital, were included and had a 6 month follow up. ECG, troponin and natriuretic peptide dosages before ICIs' first administration and before each infusion were recorded. Echocardiography, magnetic resonance imaging, coronarography and endomyocardial biopsy were done additionally, in case of increased troponin levels, modifications in ECG and onset of cardiovascular symptoms. The primary outcome was defined as ICIs related myocarditis onset, while secondary outcomes included other cardiovascular events, disease-free and overall survival.

Results.

Ninety-Nine patients received their 1st infusion of ICIs for lung cancer (mean age 64 ± 9 years; 52% men, 67% with adenocarcinoma). Three cases of subclinical myocarditis without major adverse cardiac event occurred (2 definite and 1 possible), and the mean duration between 1st ICIs' administration and myocarditis onset was 144 ± 3 days. Median disease-free survival and overall survival were 169 [102; 233] days and 209 [147; 249] days respectively.

Conclusion.

In our study, subclinical myocarditis associated with ICIs occurred more frequently and had a later onset than previously reported. Practitioners should incorporate early myocarditis screening when treating lung cancer patients with ICIs.

Keywords: myocarditis, screening, immune checkpoint inhibitors, lung cancer

INTRODUCTION

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have substantially improved clinical outcomes in multiple cancer types, such as lung cancer (1). In France, there are currently four approved ICIs for lung cancer, nivolumab, pembrolizumab, (both anti-programmed death-1, PD-1), atezolizumab, and durvalumab (both anti-programmed death ligand-1, PD-L1). The indications for their use in lung cancer treatment continue to expand and are often considered as the first-line therapy (2).

Unfortunately, these agents may induce a wide spectrum of immune-related adverse events (irAEs) by enhancing immune responses in non-target organs (3), including the cardiovascular system. While, myocarditis is considered as an uncommon toxicity of ICIs with incidence varying from 0.01 to 1% (2). However, it is likely that myocarditis is underreported, owing to an absence of systematic monitoring and coding mechanisms for cardiac events in immunotherapy trials. Moreover, myocarditis related to ICIs has been described to have a fulminant course, with a fatality rate of 30 to 50% (2). A meta-analysis of the incidence of immune-related adverse effects in patients treated for advanced non-small lung cancer, identified that myocarditis affects 0.5% of the whole population (3). Additionally, myocarditis has been reported to be differentially associated with available immune checkpoint inhibitors, for e.g. a combination of pembrolizumab and ipilimumab has shown a higher reporting of myocarditis compared to pembrolizumab or nivolumab or atezolizumab alone or in combination with chemotherapy (4,5). Also, myocarditis can occur with immunotherapy administered alone (6). Often irAEs occur secondary to inhibition of immune checkpoints leading to local and systemic auto-immune responses. One of the responses is the up regulation of CD4+ and CD8+ T cells which along with macrophages infiltrate and attack myocytes and cardiac conduction tissue causing myocarditis (7). The heterogeneous presentation of myocarditis and limited data on its incidence, post ICIs initiation, might lead to its underdiagnosis. The reported median time of the onset of myocarditis from first ICI infusion ranges from 34 [21; 75] to 65 [2; 454] days (8). Since, cardiac monitoring (e.g. ECG or troponin) is not routinely performed, in most immunotherapy trials or clinical practice, the true incidence of myocarditis remains still unknown. The diagnosis of myocarditis can be based on appropriate

investigations as recommended by the European Society of Cardiology Guidelines (9). Interestingly, the clinical presentation of myocarditis ranges on a spectrum of mild to severe disease, as suggested by the American Society of Clinical Oncology (ASCO) clinical practice guidelines for the management of irAEs (10). For e.g., the presentation can vary from asymptomatic elevations in cardiac biomarkers to severe decompensation with end-organ damage. Therefore, the need for increasing awareness to suspect, diagnose and treat ICI-related myocarditis is pivotal in lung cancer patients receiving ICI treatment.

Hence, the aim of the study was to prospectively evaluate: the incidence of subclinical myocarditis associated with ICIs administration, and the frequency of other major cardiovascular events such as ischemic heart disease or heart failure, in stage IIIB to IV lung cancer patients, during a 6-month follow-up.

MATERIAL AND METHODS

Study design

All adult patients initiating ICI treatment for stage IIIB-IV lung cancer between 1st May 2020- 1st November 2020, in the pulmonary department of Bordeaux University Hospital, were included. All participants provided informed written consent.

Ethical framework

The study was approved by the Ethics Committee of CHU Bordeaux (France). This work complies to the protection of personal health data and the protection of privacy with the framework of application provided for by article 65-2 of the amended Data Protection Act and the general data protection regulations and was registered with the following number CHUBX2020RE0275.

Data collected

The following data was collected: demographic characteristics, smoking history, pre-existing cardiovascular diseases (coronary artery disease, arrhythmia, conduction abnormalities and heart failure), lung cancer type (non-small lung cancer (NSCLC) and small lung cancer (SCLC)) and grading

(stage IIIB and IV, according to the 7th AJCC TNM classification), ICIs regimens, combination of ICIs and chemotherapy, number of line, pre-existing auto-immune diseases and other immune side effects during treatment. We used STROBE reporting guidelines in our study (supplementary data 1).

Myocarditis definition and follow-up

Baseline troponin and natriuretic peptide levels, ECG and trans-thoracic echocardiography (TTE) were performed before the first ICIs infusion to evaluate possible changes from baseline e.g., changes in left ventricular ejection fraction (LVEF), diastolic function, new wall motion abnormalities, or pericardial effusion. Prior to ICI administration, levels of biomarkers (troponin and natriuretic peptide) and ECG measurements were undertaken for screening myocarditis. Possible myocarditis was suspected, in case of any 1 of the following adverse events: new cardiovascular symptoms or increase in the levels of biomarkers levels or any of the following ECG's changes: new prolongation of the PR interval, atrio-ventricular block, ventricular arrhythmias, frequent premature ventricular complexes, ST depression, or diffuse T-wave inversions.

In the presence of an adverse event, additional scans were performed: TTE, Cardiac Magnetic Resonance Imaging (C-MRI) and Coronarography. C-MRI was assessed with T2-weighted imaging, late gadolinium enhancement (LGE), extracellular volume fraction, T1 and T2 mapping.

For the C-MRI diagnosis of myocarditis, the Lake Louise Criteria was used in our study, which states that if (2,11): both myocardial edema and non-ischemic myocardial injury are identified on the C-MRI, it is highly suggestive of myocarditis.

Myocarditis Diagnosis

Any one of the following criteria are used to diagnose myocarditis in a clinical setting:

- a. Myocardial edema: indicated by abnormal findings in T2 mapping or T2-weighted images.
- b. Non-ischemic myocardial injury: ascertained by abnormal findings on T1 mapping, late gadolinium enhancement, or extracellular volume fraction.

Additonal supportive criteria (below) can be suggestive of myocarditis, however in the absence of the aforementioned 2 criteria, they cannot be considered as definitively diagnostic of myocarditis.

a. Pericarditis: indicated by either pericardial effusion or abnormal late gadolinium enhancement/T2 or T1 findings in pericardium.

b. Left ventricular systolic dysfunction: indicated by regional or global wall motion abnormalities.

Endomyocardial biopsies were performed when myocarditis was suspected and guided according to C-MRI abnormalities. The myocardial tissue was evaluated using the Dallas criteria a histologic criteria requiring 2 main components: inflammatory infiltrate and myocardial necrosis (12). Before the endomyocardial biopsy, coronary angiography was performed to rule out significant coronary artery disease. If myocarditis was confirmed, it was categorized in definite/probable/possible per consensus-based definition (13). Finally, treatments for potential myocarditis were decided according to international recommendations (2).

Statistical analysis

Data are provided as mean or n (%), as appropriate. Overall survival and disease-free survival were analyzed using Kaplan-Meier analysis with log-rank test, and according to the occurrence of myocarditis. A value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. All analyses were performed using Graph Pad Prism® statistical software.

RESULTS

Between the 1st May 2020 and the 1st November 2020, 99 (52% men, mean age: 64 ± 9 years) received a first administration of ICIs (Figure 1). 38% patients had pre-existing cardiovascular diseases and 15% suffered from pre-existing heart failure. Also, 6% had positive troponin before starting treatment among which, 2 patients had pre-existing stable ischemic heart disease and 1 presented a tight aortic stenosis. The majority of the patients (66%) had adenocarcinoma (Table 1) and 67% were being treated with a combination of ICIs and chemotherapy, while 61% received first line treatment. 72% patients received Pembrolizumab (Table 2).

Three cases of myocarditis were diagnosed during the 6-month follow-up (Table 3), indicating an incidence of 3%. 2 cases reported chest pain, while troponin serum elevation was seen for all 3: 75.0ng/l in the first case, 20.8ng/l in the second case and 202.0ng/l in the third case. The mean duration between the 1st ICIs administration and onset of myocarditis was 144±3 days (147 days for the first and the second cases; 141 days for the third case). Grade 1 skin toxicity (irAE) was seen between the first and second infusion for one patient with myocarditis, however, no pre-existing auto-immune disease was previously reported (Table 3). No electrocardiographic abnormalities were seen, and TTE revealed preserved LVEF for all patients. We were able to distinguish myocarditis from myocardial ischemia or myocardial infarction with early systematic coronary angiography.

The first patient had an asymptomatic elevation of cardiac biomarkers. C-MRI showed myocardial edema in T2 mapping and LGE in a non-coronary distribution. Endomyocardial biopsies were performed according to C-MRI abnormalities and we found non-specific edema. This patient was classified as definite myocarditis because of increased cardiac biomarkers, positive C-MRI and negative coronary angiography- as per the ASCO guidelines (13). The second patient was classified as possible myocarditis because of asymptomatic elevation of cardiac biomarkers, with negative C-MRI and angiography for coronary artery disease (13). And the third case was classified as definite myocarditis because of asymptomatic elevation of cardiac biomarkers, positive C-MRI but negative angiography for coronary artery disease (Table 3)(13).

All three patients received corticosteroids as recommended (10,14,15). Intravenous methylprednisolone for the first patient and oral prednisone, with no additional immunosuppressant drugs for the remaining patients. The treatments administered were in line with ASCO clinical practice guidelines for irAEs and troponin monitoring was also done (10). All 3 patients had mild myocarditis and recovered without complications. No major adverse cardiac events (MACE) e.g., cardiovascular death, cardiac arrest, cardiogenic shock, and hemodynamically significant complete heart block requiring pacemaker, were noted.

Considering the non-severe presentation and the absence of alternative choice, ICIs rechallenge was performed in the first and second cases, after the normalization of troponin level and the end of corticosteroids. In the first case, Nivolumab was administered 124 days after myocarditis, and continued due to the absence of a recurrence. In the second case, Pembrolizumab was re-administrated, 71 days after myocarditis and recurrence occurred 42 days (3 infusions) after rechallenge. The recurrence was detected by ECG changes (*de novo* left ventricular block) and serum troponin elevation, while C-RMI was normal. Endomyocardial biopsy was not performed because of negative benefit-risk balance. Diagnosis of myocarditis was retained in view of ECG normalization under corticosteroid. No rechallenge was performed for the third patient.

After a 6-month follow-up, median disease-free survival and overall survival were 169 [102; 233] and 209 [147; 249] days respectively. Mortality did not increased among patients with myocarditis at the end of follow-up ($p=0.29$) (Figure 2).

For one patient, due to the elevated serum troponin levels, coronary angiography was performed and it confirmed an underlying coronary artery disease, which was treated with angioplasty. The patient had not previously reported pre-existing cardiovascular disease, however, several cardiovascular risk factors (current smoking, age>50 years) were noted. Finally, systematic TTE before ICIs' first administration allowed us to detect 8 cases of unknown heart failure, of which only one had LVEF between 40-50%, leading to a specific treatment; while the remaining 7 had diastolic heart failure. Additionally, concerning the five patients with positive troponin before starting treatment, 2 patients had known stable ischemic heart disease and one had severe unknown aortic stenosis without surgical indication. The 2 last patients had a spontaneous normalization of troponin level.

DISCUSSION

Main findings

In our prospective, hospital based real-life cohort study, the incidence of subclinical myocarditis was systematically assessed in 99 lung cancer patients (stage IIIB to IV), receiving ICIs treatment. A 3%

incidence of myocarditis was seen during a 6-month follow-up. All cases of myocarditis were mild and without MACEs. No increase in mortality was seen among patients with myocarditis. In our study myocarditis occurred later than described in previous studies i.e., the mean time of onset between the first ICIs' administration and myocarditis was 144 ± 3 days.

No specific clinical characteristics were identified with myocarditis onset; the 3 cases being different, in terms of histological cancer type, ICIs regimens, combination regimen and line number. None of the cases had an underlying auto-immune disease. The first case had a history of coronary artery disease without heart failure and the second, a history of valve disease, without associated heart failure. To summarize, in our study myocarditis was seen more frequently and had a late onset in lung cancer patients treated with ICIs. Also, the incidence of myocarditis (3%) was higher than the previously reported, range of 0.06-1.14% (2); which could perhaps be explained by the rigorous systematic monitoring and subsequent early detection of subclinical myocarditis. Systemic monitoring to detect myocarditis is not routinely performed in patients receiving ICI; which might lead to its underreporting. While, the incidence of myocarditis was high (3%), however, the cases were mild and did not affect mortality. This finding was contrary to the previous reporting of a fatality rate of 30-50%, associated with myocarditis due to ICIs treatment (2). The lack of myocarditis related mortality in our study, could perhaps be due to the compliance of the patients with monotherapy. For e.g. a large safety database suggests that myocarditis occurs more frequently and severely with the combination of ipilimumab and nivolumab when compared to monotherapy (5). Another hypothesis could be that the rigorous systematic screening performed, led to an earlier detection of myocarditis (subclinical phase). This in turn allowed for the prompt withdrawal of ICIs and initiation of corticosteroid treatment (intra-venous or oral), to avoid a fulminant course (16). Moreover, myocarditis in our study had an onset later than the mean duration observed in other studies (8,16), which further underscores the need for prompt and rigorous systematic detection.

We also noticed a trend of better survival among patients who had myocarditis, suggesting a strong immune response. These results correspond to the findings in the meta-analysis from Hussaini *et al.*

which states that immunotherapy has a better efficacy in patients who developed irAEs in different cancers, including lung cancer (17).

Due to troponin normalization under corticosteroid therapy with no recurrence at the end of this one, a rechallenge of immunotherapy was considered in the first 2 cases (once corticosteroid therapy completed) with a recurrence of mild myocarditis for the second case, but not for the first one. Due to the absence of therapeutic alternatives and the lack of clearly established recommendations for a rechallenge strategy (8,10), a French expert center's opinion was sought to create one (rechallenge strategy) in our study which was then validated in a multidisciplinary meeting.

Interestingly, our study's cases were asymptomatic and LVEF were normal in TTEs. C-MRI was normal for one of the cases, and endo-myocardial biopsy was performed only once. Normal results are frequently seen in the early phase of the disease (7); with a report suggesting normal C-MRI in almost 70% of patients (2). ICI-related myocarditis is a complex disease that bears resemblance to many other acute cardiac syndromes. Its diagnosis is difficult as it is based on a combination of different non pathognomonic parameters, such as: biomarkers (Troponin, Natriuretic Peptides), imaging (ECG, TTE, C-MRI), procedures (Endomyocardial biopsy, coronary angiography). However, given the high incidence (3%) seen in our study, it is recommended to perform systemic screenings until more definitive data become available (18). C-MRI and endomyocardial biopsies are not available in all medical centers, and due to their invasive nature might be unsuitable for asymptomatic patients. Our study indicates that while TTE does not aid in an early diagnosis of myocarditis, it is relevant for screening of other cardio-vascular events. In our study pre-therapeutic TTE detected 8 cases of heart failure and 3 cases of valve diseases. The first manifestation of myocarditis are often serious cardiac complications, e.g. ventricular arrhythmias and atrio-ventricular block, however, the LVEF is often preserved (5,8,16). For e.g., in a study by Mahmood *et al.*, 51% patients with ICIs associated myocarditis had a normal LVEF. Also in 38% of myocarditis patients, a normal LVEF was seen despite the development of MACEs (18).

Finally, smokers are at an increased risk of lung cancer and atherosclerosis (19) making them a particularly vulnerable population for MACEs. In a large study, 66% cancer patients (n=60,676) also presented with an acute coronary syndrome; and the most prevalent cancers were lymphoma (19%) and lung cancer (18.3%)(20). Contrastingly, in a more specific study by Van-Herk-Sukel *et al.* lung cancer patients (N=3717) did not show a higher risk of developing myocardial infarction compared with cancer-free controls (21). In our study, only 1 patient with cardio-vascular risk factors had an elevation of troponin linked to coronary artery disease and died a few months post diagnosis. However, cardiovascular co-morbidities (heart failure, myocardial infarction, and cardiac arrhythmias) which have been seen with low survival, in a study of 95,167 lung cancer patients must be detected the earliest as possible (22).

Strengths

This is the largest published prospective study of ICIs-associated myocarditis in lung cancer treatment. While, no specific clinical characteristics were identified with myocarditis onset, our study does outline the advantages of using an early and sustained systematic screening strategy for detecting myocarditis, when treating lung cancer patients with ICIs. The rigorous screening undertaken allowed for the early diagnosis and management of 3 cases of subclinical myocarditis; and by extension led to an effective reduction in mortality.

Limitations

Our study was monocentric with a possible center effect, in particular for C-MRI and endomyocardial biopsy access. While the probability of an over-diagnosis should be considered with any screening test, however in our study there was only 1 troponin elevation (leading to angioplasty).

CONCLUSION

Our study results indicate the usefulness of early monitoring for myocarditis in lung cancer patients being treated with ICIs. Early monitoring is especially helpful in cases with non-specific symptoms and would help in decreasing the risk of fulminant progression. Therefore, we encourage practitioners to

incorporate early systematic myocarditis' screening, at least with regular troponin follow-up, when beginning to treat lung cancer patients with ICIs.

ABBREVIATION

C-MRI: Cardiac Magnetic Resonance Imaging, ECG: electrocardiogram, ICIs: Immune checkpoint inhibitors, irAEs: immune-related adverse event, TTE: Trans-thoracic echocardiography, MACEs: major adverse cardio-vascular events.

Declarations

Ethics approval and consent to participate.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of CHU Bordeaux (France) and registered with the following number CHUBX2020RE0275. All subjects provided informed written consent. All authors provided consent to publication.

Availability of data and material. The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests None.

Author contributions

Every author made substantial contributions to conception and design, acquisition of data, and analysis and interpretation of data; has been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content; has given final approval of the version to be published.

Acknowledgements

The authors thank coordination nurses of the thoracic oncology department, Irene Diouf, Sophie Esteban and Celine Lacave.

REFERENCES

1. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 1 déc 2018;19(12):1579-89.
2. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, Thuny F, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *EurHeart J.* 7 mai 2020;41(18):1733-43.
3. Hu Y-B, Zhang Q, Li H-J, Michot JM, Liu H-B, Zhan P, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* déc 2017;6(Suppl 1):S8-20.
4. Fan Q, Hu Y, Yang C, Zhao B. Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A real-world analysis of post-marketing surveillance data. *Int Immunopharmacol.* 1 nov2019;76:105866.
5. 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.* 3 nov 2016;375(18):1749-55.
6. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *The Lancet.* 10 mars 2018;391(10124):933.
7. Thuny F, Alexandre J, Salem J-E, Mirabel M, Dolladille C, Cohen-Solal A, et al. Management of Immune Checkpoint Inhibitor–Induced Myocarditis. *JACC CardioOncology.* janv2021;S2666087320303355.
8. Escudier Marion, Cautela Jennifer, Malissen Nausicaa, Ancedy Yann, OrabonaMorgane, Pinto Johan, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Related Cardiotoxicity. *Circulation.* 21 nov 2017;136(21):2085-7.
9. Caforio ALP, Marcolongo R, Jahns R, Fu M, Felix SB, Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev.* 1 nov 2013;18(6):715-32.
10. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2018;36(17):1714-68.
11. Ferreira Vanessa M., Schulz-Menger Jeanette, HolmvangGodtfred, Kramer Christopher M., Carbone Iacopo, Sechtem Udo, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 18 déc 2018;72(24):3158-76.
12. Thomas Aretz H. Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol.* 1 juin 1987;18(6):619-24.
13. Bonaca Marc P., Olenchock Benjamin A., Salem Joe-Elie, Wiviott Stephen D., Ederhy Stephane, Cohen Ariel, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics. *Circulation.* 2 juill 2019;140(1):80-91.

14. Zhang Lili, Zlotoff Daniel A, AwadallaMagid, Nohria Anju, Mahmood Syed S, Hassan Malek, et al. Abstract 14733: Major Adverse Cardiac Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation*. 19 nov 2019;140(Suppl_1):A14733-A14733.
15. Ball Somedeb, Ghosh Raktim K., WongsangsakSariya, Bandyopadhyay Dhrubajyoti, Ghosh Gopal Chandra, Aronow Wilbert S., et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 1 oct 2019;74(13):1714-27.
16. Mahmood Syed S., Fradley Michael G., Cohen Justine V., Nohria Anju, Reynolds Kerry L., Heinzerling Lucie M., et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 24 avr 2018;71(16):1755-64.
17. Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, Raphael J, Blanchette P, MalekiVareki S, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. janv2021;92:102134.
18. Palaskas Nicolas, Lopez-Mattei Juan, Durand Jean Bernard, Iliescu Cezar, Deswal Anita. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc*. 21 janv 2020;9(2):e013757.
19. Ravenel JG, Nance JW. Coronary artery calcification in lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res*. juin 2018;7(3):361-7.
20. Mrotzek SM, Lena A, Hadzibegovic S, Ludwig R, Al-Rashid F, Mahabadi AA, et al. Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment. *Clin Res Cardiol*. 1 févr 2021;110(2):200-10.
21. van Herk-Sukel MPP, Shantakumar S, Penning-van Beest FJA, Kamphuisen PW, Majoor CJ, Overbeek LIH, et al. Pulmonary Embolism, Myocardial Infarction, and Ischemic Stroke in Lung Cancer Patients: Results from a Longitudinal Study. *Lung*. 1 oct 2013;191(5):501-9.
22. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Lyerly HK, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer*. 1 avr2015;88(1):85-93.

Étude prospective visant à détecter la myocardite immuno-induite chez les patients traités pour un cancer du poumon

RÉSUMÉ

Introduction : L'immunothérapie est largement utilisée dans la prise en charge du cancer du poumon. Cependant, la myocardite est un événement indésirable immunologique rare de l'immunothérapie, mais potentiellement grave. Notre étude visait à évaluer prospectivement l'incidence de la myocardite subclinique, par le biais d'un dépistage systématique, chez les patients recevant de l'immunothérapie pour un cancer du poumon.

Méthodes : Tous les patients recevant une première injection d'immunothérapie pour un cancer du poumon (à petites cellules et non à petites cellules), entre mai et novembre 2020, dans le service de pneumologie du CHU de Bordeaux, ont été inclus, avec un suivi de 6 mois. Un ECG, un dosage de la troponine et du peptide natriurétique et une ETT ont été réalisés avant la première administration d'immunothérapie, et un ECG avec dosage des biomarqueurs cardiaques avant chaque perfusion. Une ETT, une IRM-C, une coronarographie et une biopsie endomyocardique ont été pratiquées en complément, en cas d'augmentation du taux de troponine, de modification de l'ECG ou d'apparition de symptômes cardiovasculaires. Le critère de jugement principal était défini comme l'apparition d'une myocardite immuno-induite, tandis que les critères de jugement secondaires comprenaient l'apparition d'autres événements cardiovasculaires, la survie sans progression et la survie globale.

Résultats : 143 patients ont été traités par immunothérapie pour un cancer du poumon, dont 99 ont reçu leur 1ère perfusion d'immunothérapie pendant la durée de l'étude (âge moyen 64 ± 9 ans ; 52% d'hommes, 67% avec un adénocarcinome). Trois cas de myocardite sans événement cardiaque majeur sont survenus (2 définitifs et 1 possible), et la durée moyenne entre la première administration d'immunothérapie et l'apparition de la myocardite était de 144 ± 3 jours. La survie médiane sans progression et la survie globale étaient respectivement de 169 [102 ; 233] jours et 209 [147 ; 249] jours.

Conclusion : Dans notre étude, la myocardite immuno-induite est apparue plus fréquemment et avec un début plus tardif que dans la littérature. Il est conseillé aux médecins de prendre en compte les effets indésirables immunologiques dans le plan de traitement du cancer du poumon.

Mots clés : myocardite, dépistage, immunothérapie, cancer du poumon.

Discipline : Pneumologie

Service des maladies respiratoires, hôpital du Haut-Lévêque, avenue Magellan, UFR de médecine

A prospective study to detect immune checkpoint inhibitors' associated Myocarditis, among patients treated for lung cancer

ABSTRACT

Introduction:Immune checkpoint inhibitors are widely used in lung cancer management. However, myocarditis which is a rare, yet potentially severe adverse related event associated with ICIs, could be underreported. The study aimed to prospectively evaluate the incidence of subclinical myocarditis, through systematic screening, among patients receiving ICIs for lung cancer.

Methods:All patients receiving a first administration of ICIs for non-small and small lung cancer, between May and November 2020, in the pulmonary department of Bordeaux University Hospital, were included and had a 6 month follow up. ECG, troponin, and natriuretic peptide dosages before ICIs' first administration and before each infusion were recorded. Echocardiography, magnetic resonance imaging, coronarography and endomyocardial biopsy were done additionally, in case of increased troponin levels, modifications in ECG and onset of cardiovascular symptoms. The primary outcome was defined as ICIs related myocarditis onset, while secondary outcomes included other cardiovascular events, disease-free and overall survival.

Results:Ninety-Nine patients received their 1st infusion of ICIs for lung cancer (mean age 64 ± 9 years; 52% men, 67% with adenocarcinoma). Three cases of subclinical myocarditis without major adverse cardiac event occurred (2 definite and 1 possible), and the mean duration between 1st ICIs' administration and myocarditis onset was 144 ±3 days. Median disease-free survival and overall survival were 169 [102; 233] days and 209 [147; 249] days respectively.

Conclusion:In our study, subclinical myocarditis associated with ICIs occurred more frequently and had a later onset than previously reported. Practitioners should incorporate early myocarditis screening when treating lung cancer patients with ICIs.

Keywords : myocarditis, screening, immune checkpoint inhibitors, lung cancer

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Conseil National de l'Ordre des Médecins, 05/01/2012