



Par le Docteur Alain MEYER (août 2018)

## Résumé

### Myosite et myocardite liées aux inhibiteurs de *check point* immunitaire

L'utilisation d'inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI), qui ciblent les voies régulatrices des lymphocytes T, améliore le pronostic de nombreux cancers. Le nivolumab et le pembrolizumab sont des anticorps dirigés contre le récepteur-1 de mort cellulaire programmée (PD-1) ; le durvalumab est un anticorps dirigé contre le ligand 1 de PD-1 (PD-L1) et l'ipilimumab est un anticorps dirigé contre l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4). Des effets secondaires immunomédiés sous ICI sont de plus en plus décrits, dont la reconnaissance rapide est importante. Des cas de myosites ont été rapportés de façon isolée, avec une grande variabilité de gravité.

Dans ce travail publié dans *Neurology*, les auteurs ont rapporté les caractéristiques de 10 patients ayant développé une myosite alors qu'ils étaient traités par ICI. Des signes évoquant une myasthénie, une complication précédemment rapportée sous ICI, était un critère d'exclusion.

Tous les patients avaient un cancer métastatique. Leur âge médian au début des symptômes était de 73 ans (extrêmes 56 à 87 ans). Six patients ont développé une myosite sous nivolumab, 1 sous pembrolizumab, 1 sous durvalumab et 2 sous traitement combiné (nivolumab + ipilimumab). Le délai médian entre l'initiation ICI et la myosite était de 25 jours (extrême 5 à 87).

Le mode de début était aigu ou subaigu et consistait en des myalgies (8 patients), une faiblesse de la racine des membres (7 patients), des muscles paravertébraux (7 patients) et/ou oculomoteurs (7 patients). Quatre patients avaient des signes de myocardite.

Chez tous les patients, le taux de créatine kinase étaient élevés (médiane : 2668 U/L extrême 1059 - 16620) et l'EMG a montré des signes myogènes.

Il n'a pas été mis en évidence d'anticorps associés aux myosites.

La biopsie musculaire (9 patients) a systématiquement montré des fibres musculaires nécrotiques multifocales, une expression de l'HLA-1 sur la membrane des fibres musculaires et un infiltrat endomysial, principalement de lymphocytes T CD8+ exprimant PD-1 et de macrophage CD68+ exprimant PD-L1.

L'ICI a été arrêté de façon définitive chez tous les patients. Un patient ayant des signes très légers n'a pas pris de traitement immunomodulateur. Tous les autres ont reçu dans les 10 jours ayant suivi les premiers symptômes (extrêmes 4-40) des corticoïdes (dont des bolus chez 5/9 patients). Trois patients ont aussi eu des immunoglobulines intraveineuses ou une plasmaphérèse et 1 patient du methotrexate. Une normalisation des CK a été enregistrée dans tout les cas, accompagnée d'une amélioration clinique jugée importante. Après un suivi de 48 semaines (extrême 16 à 88), 5 patients sont décédés de complications tumorales et un patient a été perdu de vue.

Les auteurs ont conclu que les myosites sous ICI présentent des caractéristiques cliniques et histologiques propres qui élargissent le spectre nosologique des myopathies inflammatoires. Leur reconnaissance précoce est importante afin d'arrêter rapidement l'ICI et de débiter un traitement immunomodulateur. Il sera intéressant de déterminer si une reprise de l'ICI est possible à distance de l'épisode et sous couvert d'une corticothérapie, comme cela a été décrit chez des patients atteints de myasthénie auto-immune induite par ces médicaments.

Touat M, Maisonobe T, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018 Aug 8 ([PubMed](#))

---