

# S'agit-il de complications tardives du nivolumab 18 mois après la perfusion?



Hôpital  
Saint Joseph  
Saint Luc

**Emilie Berthoux, Praticien, service de médecine interne, Centre Hospitalier Saint Joseph Saint Luc, Lyon**  
Romain Euvrard, CCA, Service de médecine interne, Hôpital Lyon Sud, Pierre Bénite  
Laurent Pérard, Praticien, Service de médecine interne, Centre hospitalier Saint Joseph Saint Luc, Lyon  
Souad Assaad, Praticien, médecine interne, Centre Léon Bérard, Lyon  
Chloé Lesiuk, Praticien, cardiologie, Centre Hospitalier Saint Joseph Saint Luc, Lyon  
Nicolas Bihry, Praticien, cardiologie, centre hospitalier Saint Joseph Saint Luc, Lyon  
Thibaud Perret, Praticien, cardiologie, centre hospitalier Saint Joseph Saint Luc, Lyon  
Helen Boyle, Praticien, Oncologie urologique, Centre Léon Bérard, Lyon

## INTRODUCTION

Les effets indésirables immuno médiés liés aux inhibiteurs de PD1 touchent le plus souvent la peau, le côlon, le poumon, le foie et sont habituellement décrits dans les six premiers mois suivant l'immunothérapie. Les myocardites et les myosites immuno-induites sont plus rares et de pronostic réservé. Les survenues tardives de manifestations immuno induites, plus d'un an après l'immunothérapie sont peu décrites.

## CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente de 79 ans ayant un carcinome rénal à cellules claires avec métastases osseuses de l'aile iliaque au diagnostic traité par néphrectomie élargie en juin 2019 puis radiothérapie puis pazopanib (ITK) jusqu'en janvier 2022 et switch par nivolumab (anti PD1) devant une progression osseuse. Dans les antécédents on note une hypertension artérielle bien contrôlée. Après une première cure de nivolumab, la patiente présente début 2022 un infarctus NSTEMI spontanément reperfusé avec des lésions coronariennes non significatives. La responsabilité de l'association ITK et anti PD1 est soulevée. Par la suite, elle est hospitalisée pour une myosite et une myocardite immuno induite avec troubles de la déglutition, de la phonation et déficit moteur proximal des membres inférieurs avec troponine au pic à 2714 avec troponine I élevée (spécifique du myocarde), CPK au pic à 1803. Il n'y a pas d'altération de la FEVG, la myocardite est suspectée sur l'IRM myocardique mais n'a pas été prouvée par biopsie endomyocardique (patiente trop instable du fait de l'atteinte bulbaire). L'électromyogramme ne retrouve pas d'argument pour une myasthénie et confirme la myosite. Le DOT myosite était négatif. Compte tenu de la gravité du tableau elle est traitée par bolus de Solu-Médrol 1 g 3 jours de suite relayé par une corticothérapie orale à forte dose, immunoglobulines intraveineuses et infliximab. Trois cures d'immunoglobulines sont réalisées au total. L'évolution est favorable, la maladie néoplasique est stabilisée mais les douleurs osseuses iliaques persistent. La corticothérapie est sevrée au bout d'un an en février 2023. En juin 2023, soit 18 mois plus tard, le bilan biologique de suivi retrouve une insuffisance corticotrope centrale (cortisol à 8 heures à 69 nmol/l, ACTH à 8 ng/l), une insuffisance gonadotrope (FSH et LH abaissées), prolactine et TSH normales, réascension des CPK à 537 et de la troponine à 100. La patiente est asymptomatique, l'ETT ne retrouve pas d'anomalie notable et l'IRM hypophysaire non plus. On conclut à des manifestations immuno médiées à distance de l'immunothérapie avec hypophysite et myosite +/- myocardite infra radiologiques. La patiente est placée sous hydrocortisone à 20 mg/jour et plaquénil 2 cp/jour à visée immunomodulatrice. En novembre 2023 devant des douleurs thoraciques avec pic de troponine à 598, la coronarographie retrouve des sténoses à 90% de la circonflexe et de la bissectrice, traitées par angioplastie + stent et double antiagrégation plaquettaire. Le réseau coronaire est athéromateux. Se pose à nouveau la question d'une origine immuno médiée tardive. Pour les douleurs osseuses, la patiente a eu une pour analgésie intrathécale par bupivacaïne. La maladie néoplasique est toujours stabilisée à l'heure actuelle avec disparition des douleurs osseuses. Il n'y a plus d'anomalies biologiques. On maintient une surveillance rapprochée.

## DISCUSSION

Le syndrome coronarien aigu initial a pu être déclenché par les ITK (complication bien répertoriée<sup>1</sup>) mais la responsabilité des anti PD1 doit être évoquée car l'activation du système immunitaire et l'inflammation induits par les inhibiteurs de check point (ICI) sont des facteurs d'athérosclérose et de rupture de plaque<sup>2</sup>. L'association des 2 molécules (ITK et anti PD1) comme les combinaisons d'immunothérapie a pu aussi favoriser la gravité des manifestations cliniques. Les anomalies biologiques sans traduction clinique (« troponite») sont fréquentes au cours de l'utilisation des ICI et pas toujours pathologiques. C'est l'association de plusieurs anomalies (anté hypophyse, CPK, troponine) et l'existence de cas d'hypophysites immuno-induites de révélation tardive<sup>3</sup>, qui nous a fait évoquer l'étiologie immuno-induite même 18 mois après l'arrêt du traitement. En ce qui concerne le 2e épisode coronarien, il est difficile de déterminer l'imputabilité du nivolumab.

## CONCLUSION

Il faut probablement maintenir une surveillance biologique renforcée chez des patients ayant reçu une immunothérapie par ICI afin de dépister les complications tardives de celles-ci et mieux les comprendre.

## BIBLIOGRAPHIE

Melinda D Wu et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2021 Jan;41(1):3-10  
Alghamdi et al. Saudi pharmaceutical journal. 2022 (30): 1193-1199  
Antoniu S et al. BMC Endocr Disord 2021 Sep 20;21(1):191

