

Réussite d'un rechallenge après syndrome 3M induit par les Inhibiteurs du Checkpoint Immunologique : à propos d'un cas.

Fanny REZUNGLES ⁽¹⁾, Vincent SIBAUD ⁽²⁾, Virginie BLANCHARD ⁽³⁾, Anne LAFORET ⁽⁴⁾, Jérémie DION ⁽¹⁾, Pierre COUGOUL ⁽¹⁾, Andréa PASTISSIER ⁽¹⁾, Karen DELAVIGNE ⁽¹⁾, Odile RAUZY ⁽¹⁾, Thibault COMONT ⁽¹⁾, Valérien RIVET ⁽¹⁾

(1) Service de médecine interne, Institut Universitaire du Cancer Oncopôle, CHU de Toulouse, FRANCE

(2) Service de dermatologie, IUCT Oncopôle, CHU de Toulouse, FRANCE

(3) Service de cardiologie, CHU de Toulouse, FRANCE

(4) Service de neurologie, CHU de Toulouse, FRANCE

Introduction. Les inhibiteurs de checkpoints immunologiques (ICIs) sont associés à un large spectre d'effets indésirables immuno-induits parmi lesquels de rares syndromes associant myasthénie, myosite et myocardite (syndrome 3M) (1). Une contre-indication absolue aux ICI est alors généralement préconisée, et aucun cas de réintroduction n'avait déjà été décrit à notre connaissance.

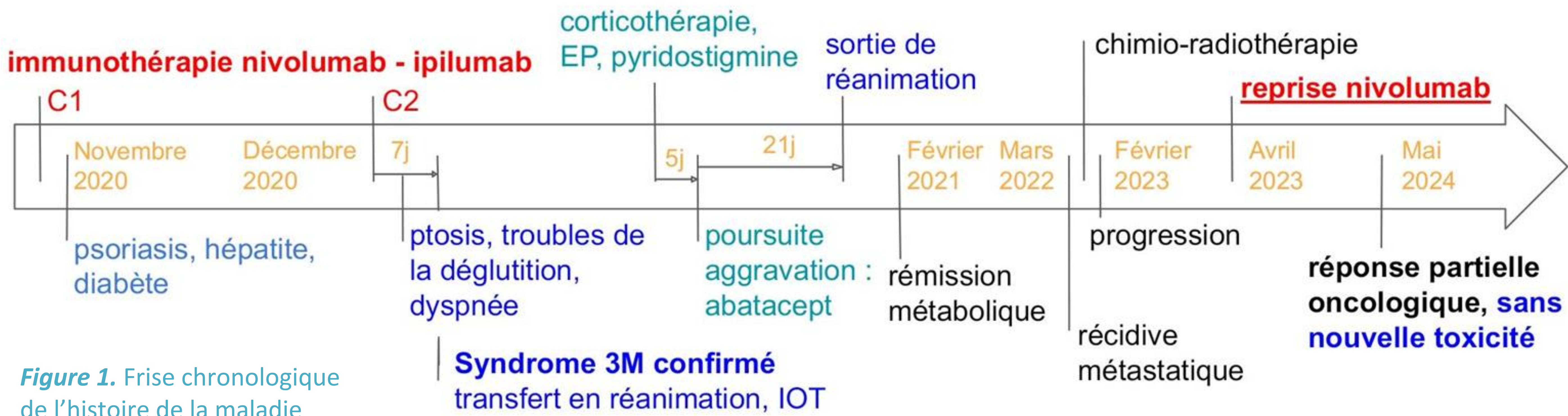


Figure 1. Frise chronologique de l'histoire de la maladie

Observation. Un patient de 73 ans était traité pour un mélanome métastatique par nivolumab-ipilimumab en novembre 2020. A 4 semaines de l'introduction des ICIs, il présentait une toxicité cutanée, hépatique de grade I et un diabète. Deux jours après la seconde cure, il présentait brutalement des troubles de la déglutition, un ptosis bilatéral et une dyspnée s'aggravant rapidement et nécessitant une prise en charge en réanimation. Un syndrome 3M était confirmé à l'EMG et l'IRM cardiaque. Sur le plan biologique il était mis en évidence une élévation de la troponine I à 1200 ng/L (N < 60.4 ng/L) et des CPK à 3000 UI/L (N 20-190 UI/L). Le bilan immunologique était négatif. La prise en charge consistait en une corticothérapie (2 mg/kg), 8 échanges plasmatiques (EP) et de la pyridostigmine, sans amélioration initialement. A 5 jours du début du traitement, l'abatacept (10 mg/kg) était associé, permettant finalement une évolution favorable. La corticothérapie et la pyridostigmine étaient stoppés à 5 mois de leur introduction. Sur le plan oncologique, une rémission métabolique complète était constatée.

Cependant en mars 2022, une récurrence néoplasique cutanée, ganglionnaire et osseuse était mise en évidence, résistante à une ligne de témolozomide.

Le patient n'étant pas éligible à une thérapie ciblée ou à un essai clinique, le nivolumab en monothérapie était alors repris en avril 2023.

En mai 2024, après 20 cures, le patient n'avait pas présenté de récurrence de complication immuno-induite et une réponse partielle oncologique était constatée (fig. 2).

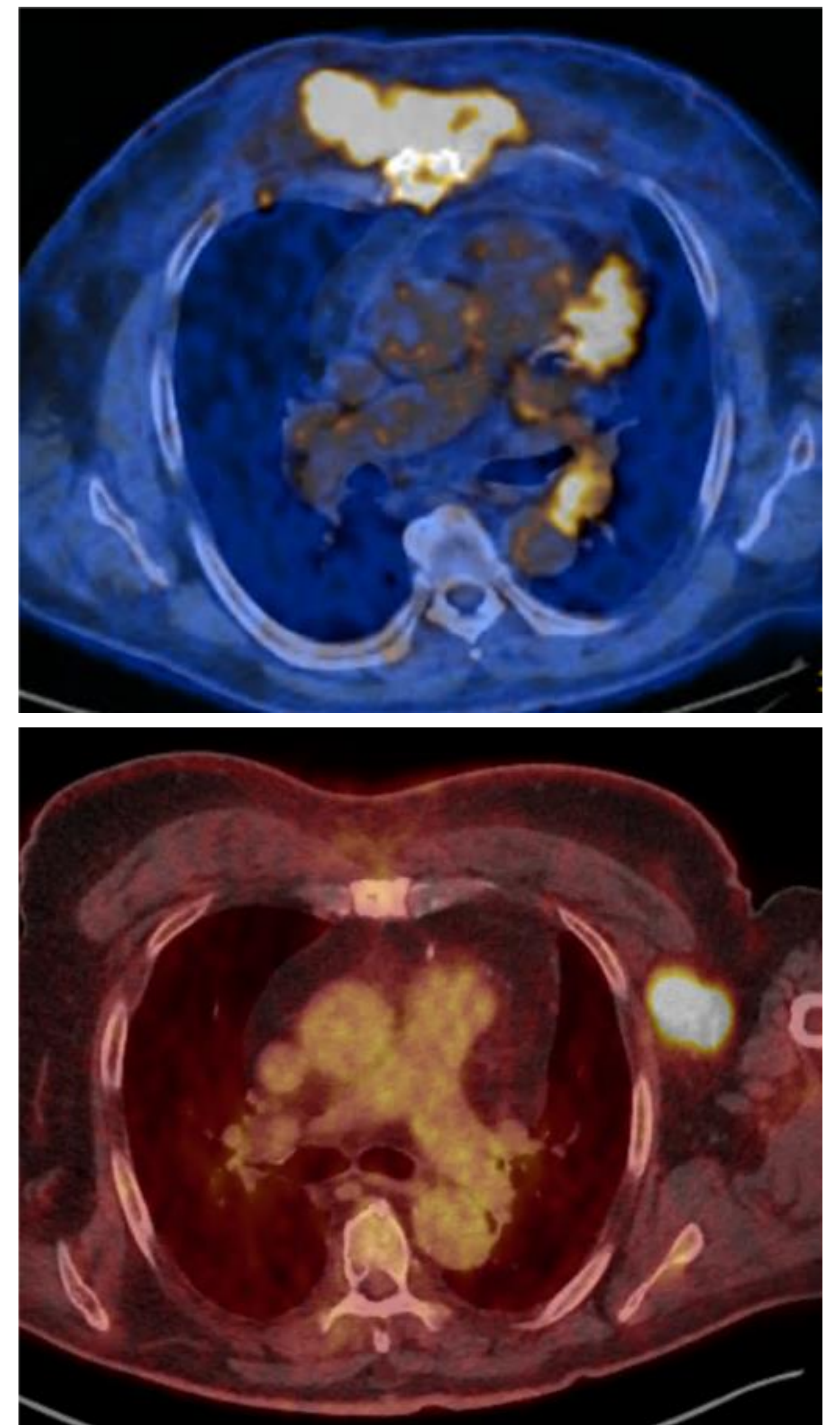


Figure 2. TEP-TDM en février 2023 (en haut) et janvier 2024 (en bas) mettant en évidence respectivement la récurrence métastatique puis la réponse partielle sous immunothérapie simple

Discussion. A notre connaissance il s'agit du premier cas décrit de réintroduction d'ICIs après un syndrome 3M. Les complications neurologiques des ICIs, dont les myosites et myasthénies, sont compliquées d'atteintes myocardiques dans 10% des cas, leur conférant un pronostic péjoratif avec une mortalité intra-hospitalière de 60% (1). Le syndrome 3M survient essentiellement chez des patients âgés, en cas de combinaison d'ICIs et principalement dans les 3 premiers mois de traitement (1). Une contre-indication absolue à l'immunothérapie est alors classiquement retenue. En cas de myosite ou de myocardite isolée, l'évolution semble favorable après reprise des ICIs avec peu de rechutes (2,3).

Dans notre cas, la reprise d'une monothérapie n'a pas été associée à une récurrence de la toxicité et permettait l'obtention d'une réponse oncologique. Le délai de suivi est tout de même court et ne pouvons pour le moment pas exclure la survenue d'une toxicité immuno-induite tardive.

Conclusion. En cas de syndrome 3M induit par une combinaison d'ICIs, la contre-indication absolue à leur réintroduction doit rester la règle. En cas d'impasse thérapeutique, de rémission complète des toxicités cardiaques et neurologiques et après information du patient des risques encourus, la reprise d'ICI en monothérapie pourrait se discuter, au cas par cas, en RCP dédiée.

(1) Farina A, Villagrán-García M, Honnorat J. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors: An update of clinical presentations, diagnosis, and management. *Rev Neurol (Paris)*. 2023;179(5):506-515.

(2) España Fernandez S, Sun C, Solé-Blanch C, Boada A, Martínez-Cardús A, Manzano JL. Immunotherapy Resumption/Rechallenge in Melanoma Patients after Toxicity: Do We Have Another Chance? *Pharmaceutics*. 2023 Mar 2;15(3):823.

(3) Coustal C, Vanoverschelde J, Quantin X, Lesage C, Michot JM, Lappara A, Ederhy S, Assenat E, Faure M, Issa N, Lambotte O, Puyade M, Dereure O, Tosi D, Rullier P, Serre I, Larcher R, Klouche K, Chanques G, Vernhet-Kovacsik H, Faillie JL, Agullo A, Roubille F, Guilpain P, Maria ATJ. Prognosis of immune checkpoint inhibitors-induced myocarditis: a case series. *J Immunother Cancer*. 2023 May;11(5):e004792.