

Conseils pratiques sur la prise en charge des EI immuno-médiés affectant le cœur

www.medscape.org/commentary/cardio-adverse-events

Conseils pratiques sur la prise en charge des EI immuno-médiés affectant le cœur

Dr Jared Weiss, MD : Bonjour, je suis le Dr Jared Weiss, professeur agrégé de médecine au Lineberger Comprehensive Cancer Center de l'Université de Caroline du Nord, à Chapel Hill aux États-Unis.

Bienvenue dans ce programme intitulé « Conseils pratiques sur la prise en charge des événements indésirables immuno-médiés affectant le cœur ».

Je suis accompagné aujourd'hui du Dr Brian Jensen, professeur agrégé de médecine et de pharmacologie à l'école de médecine de l'Université de Caroline du Nord, à Chapel Hill aux États-Unis. Bienvenue.

Dr Brian C. Jensen, MD : Je suis ravi d'être ici. Merci.

Inhibition des points de contrôle^[1]

Dr Weiss : L'émergence des inhibiteurs des points de contrôle s'est révélée être très importante pour les soins des patients atteints de cancer. Nous disposons enfin de traitements moins toxiques que nos agents cytotoxiques, et qui offrent la possibilité d'un contrôle durable. C'est très prometteur d'un point de vue humain. C'est également très prometteur d'un point de vue scientifique.

Les cancers ont différentes façons de se soustraire au système immunitaire, et l'une des plus courantes est celle des points de contrôle, des mécanismes innés que le corps utilise pour inhiber l'auto-immunité que les cellules cancéreuses peuvent détourner pour échapper à la surveillance immunitaire. Les inhibiteurs des points de contrôle interfèrent avec cette voie. Les voies les plus célèbres sont peut-être la cascade du récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et la cascade de l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) qui sont intégrées aux thérapies approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

Medscape Oncology

Conseils pratiques sur la prise en charge des EI immuno-médiés affectant le cœur

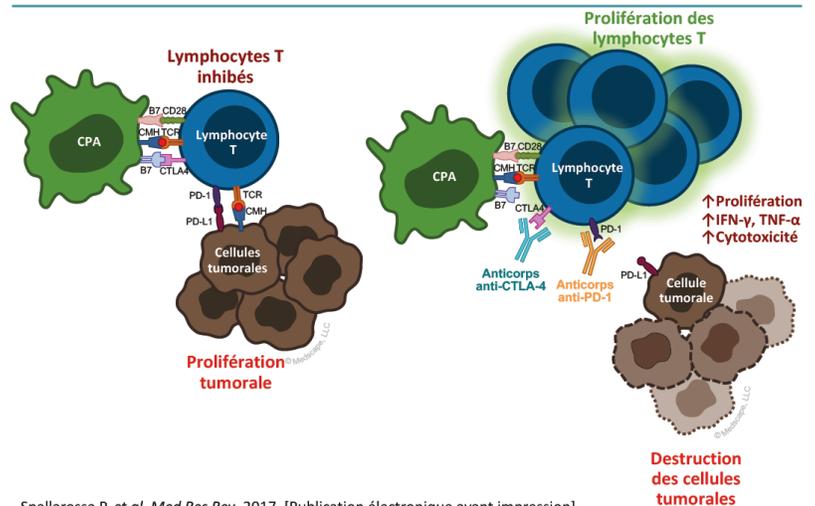
Modérateur

Dr Jared Weiss, MD
Professeur associé de médecine,
Lineberger Comprehensive
Cancer Center
University of North Carolina,
Chapel Hill, États-Unis

Intervenant

Dr Brian C. Jensen, MD
Professeur associé de médecine
et de pharmacologie
University of North Carolina,
Chapel Hill, États-Unis

Inhibition des points de contrôle



Malheureusement, la stimulation du système immunitaire et le soulagement de ces affections peuvent être associés à des événements indésirables immuno-médiés (EI immuno-médiés), qui seront le sujet de notre débat aujourd'hui.

Incidence des EI immuno-médiés^[2,3]

En général, le risque d'événement indésirable immuno-médié avec les inhibiteurs des points de contrôle varie selon les agents. Avec les inhibiteurs de CTLA-4 (l'ipilimumab est le seul approuvé par la FDA à ce jour), il existe un risque d'EI immuno-médié de 60 à 85 % tous grades confondus et de 10 à 20 % pour les grades 3/4. Il existe une variété d'inhibiteurs de PD-1 et du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) approuvés par la FDA, et tous sont associés à un risque d'EI immuno-médié d'environ 58 à 85 % tous grades confondus et de 7 à 20 % pour les grades 3/4. Lorsque nous combinons ces agents, la norme actuelle de soins pour certains patients atteints de mélanome et peut-être une norme émergente de soins pour d'autres états pathologiques tels que le cancer du poumon à petites cellules, pour lesquels nous avons un recueil de résultats mais pas l'approbation de la FDA, le taux de toxicité tous grades confondus est de 95 %, avec plus de la moitié des patients présentant des événements de grades 3/4. Ce ne sont pas des événements rares qui sont constatés de temps en temps dans la pratique et auxquels nous devrions simplement être attentifs. Ce sont de nouveaux événements indésirables essentiels, à mesure que nous nous éloignons de l'ère des cytotoxiques.

Heureusement, les toxicités cardiaques sont très rares, inférieures à 0,1 % avec les inhibiteurs des points de contrôle en général. Elles sont légèrement plus élevées avec l'utilisation des traitements combinés, pour lesquels le risque est juste en dessous de 0,3 %. Mais elles peuvent être très graves. Y être attentif est essentiel à une pratique optimale.

Myocardite^[4]

Dr Jensen : Jared, vous avez raison et, heureusement, ce sont des événements peu fréquents. Ils peuvent cependant être très graves et méritent de s'y pencher. L'incidence de ces événements a attiré une attention particulière après une publication du *New England Journal of Medicine* en 2016, qui était une présentation de cas bien développée de 2 patients, qui souffraient tous deux de ce qui s'est finalement avéré être une myocardite fatale dans le cadre d'un traitement combiné par inhibiteurs des points de contrôle.

La raison pour laquelle cela a été publié dans le *New England Journal* était non seulement l'impact, mais aussi qu'il s'agissait d'un cas très convaincant qui liait clairement la myocardite aux inhibiteurs des points de contrôle. L'histopathologie a montré des populations de

Incidence des EI immuno-médiés

	EI immuno-médiés de tout grade ^[a]	EI immuno-médiés de grades 3/4 ^[a]
Inhibition de CTLA-4	60 à 85 %	10 à 27 %
Inhibition de PD-1/PD-L1	58 à 85 %	7 à 20 %
Combinaison d'inhibition de CTLA-4/PD-1	95 %	55 %

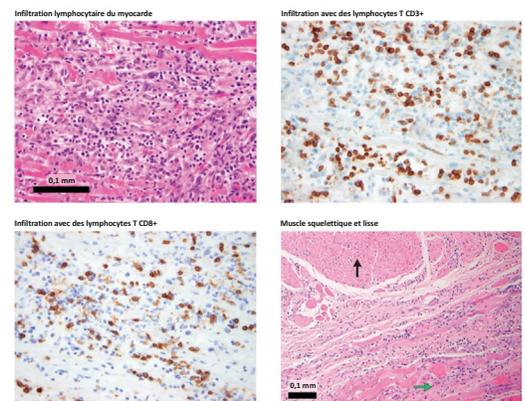
Toxicités cardiaques : très rares mais très graves^[b]

- 0,09 % avec tout inhibiteur des points de contrôle
- 0,27 % avec une combinaison d'inhibition de CTLA-4/PD-1

a. Haanen JBAG, et al. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 4):iv119-iv142.
b. Varricchi G, et al. *ESMO Open.* 2017;2:e000247.

Myocardite

- Deux patients traités pour un mélanome métastatique avec une combinaison d'inhibition de CTLA-4/PD-1 ont développé une myocardite fulminante fatale



D'après *N Engl J Med.*, Johnson DB, et al., Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade, 375, 1749-1755. Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society. Reproduit avec l'autorisation de la Massachusetts Medical Society.

Johnson DB, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1749-1755.

cellules T clonales dans le muscle cardiaque et le muscle squelettique. Il était clair qu'il s'agissait en fait d'un effet indésirable des médicaments qui était immuno-médié de la même manière que d'autres tissus sont affectés par les inhibiteurs des points de contrôle.

Dr Weiss : Ce ne sont pas des événements que l'oncologue général, y compris moi-même, constate couramment. J'étais probablement encore stagiaire en médecine la dernière fois que j'ai rencontré une myocardite. Je soupçonne que beaucoup de nos auditeurs diraient la même chose, peut-être à des fréquences plus ou moins différentes. Peut-être pouvez-vous simplement nous dire ce qu'est la myocardite.

Qu'est-ce que la myocardite ?^[1]

Dr Jensen : Certainement. En vérité, la plupart d'entre nous rencontre probablement une myocardite plus souvent que nous ne le pensons car, dans de nombreux cas, c'est un événement subclinique sans importance. De manière générale, la myocardite est une inflammation du myocarde et sa cause la plus fréquente est la myocardite virale. Heureusement, seule une minorité d'infections virales sont compliquées par une myocardite. Le spectre de la myocardite virale peut s'étendre de totalement asymptomatique et transitoire au bref essoufflement jusqu'à la douleur thoracique se manifestant par une cardiomyopathie disparaissant au bout de quelques jours, et peut inclure la progression vers une cardiomyopathie plus significative et même une insuffisance cardiaque avec le temps.

Il existe également des causes auto-immunes de la myocardite, y compris le lupus et d'autres entités moins bien caractérisées et idiopathiques comme la myocardite à cellules géantes. Généralement, cependant, il s'agit principalement d'événements subcliniques sans importance, mais parfois ils peuvent non seulement devenir cliniquement manifestes, mais également mettre la vie en danger.

Dr Weiss : L'élément clé pour un non-cardiologue est de distinguer ce qui est grave de ce qui ne l'est pas.

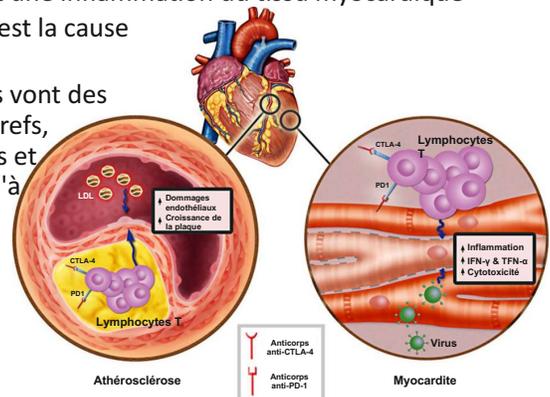
Dr Jensen : C'est exactement cela.

Dr Weiss : Ce sera un sujet de notre débat.

Dr Jensen : C'est vrai. Les patients qui présentent un essoufflement sévère ou une douleur thoracique ou certainement des anomalies d'électrocardiogramme (ECG) lors de tests méritent un examen plus approfondi et une évaluation de la myocardite.

Qu'est-ce que la myocardite ?

- La myocardite est une inflammation du tissu myocardique
- L'infection virale est la cause la plus fréquente
- Les présentations vont des essoufflements brefs, asymptomatiques et transitoires jusqu'à des douleurs thoraciques et des insuffisances cardiaques



Spallarossa P, Meliota G, Brunelli C, et al. Potential cardiac risk of immune-checkpoint blockade as anticancer treatment: What we know, what we do not know, and what we can do to prevent adverse effects. *Med Res Rev.* 2017; 1–22. <https://doi.org/10.1002/med.21478>

Spallarossa P, et al. *Med Res Rev.* 2017. [Publication électronique avant impression]

Surveillance^[5,6]

Dr Weiss : Si ce sont des événements que je dois prendre très au sérieux et dont je devrais être conscient, devrais-je établir un diagnostic avant de prescrire des inhibiteurs des points de contrôle aux patients ? De nouvelles directives suggèrent d'effectuer un ECG et un test de troponine. Quand je lisais cela en préparation pour aujourd'hui, j'étais un peu horrifié parce que je n'ai pas tendance à le faire.

Dr Jensen : Je ne comprends pas le rôle des tests avant l'exposition à ces agents. Il n'est pas clair pour moi que les ECG ou les biomarqueurs cardiaques de base soient en aucune façon prédictifs de la probabilité de développer une myocardite. Je pense qu'il est important de souligner que l'intervalle QT n'est pas un indicateur fiable du développement d'une myocardite ou une mesure diagnostique de la myocardite. Je ne suis pas sûr du rôle clair et encore moins basé sur des preuves d'effectuer des tests avant d'initier un traitement.

Dr Weiss : Au moins avec cette classe d'agents.

Dr Jensen : Exactement. Avec certains des autres agents que nous utilisons désormais, il existe des preuves relativement claires que les personnes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire établis sont plus susceptibles de développer une cardiotoxicité sous exposition. Il n'est tout simplement pas clair que ce soit le cas avec les inhibiteurs des points de contrôle.

Dr Weiss : Qu'en est-il pendant le traitement ? Le suivi continu peut-il jouer un rôle ?

Dr Jensen : Je pense que la réponse est la même. Sur le plan académique, je pense qu'il serait très intéressant de savoir combien de patients présentent des élévations subcliniques et mineures de leurs biomarqueurs cardiaques au cours du traitement, mais il reste que ce sont des événements extraordinairement rares. Plutôt que d'utiliser une pharmacovigilance ou une stratégie de dépistage, je réserverais les tests aux patients qui présentent des symptômes préoccupants.

Dr Weiss : Donc, nous attendons les symptômes et ensuite nous réagissons rapidement.

Dr Jensen : Oui. Encore une fois, je pense que cela correspond à la nature de cet événement indésirable. Il est rare et ne mérite donc pas un dépistage de routine, mais il peut être très grave. En tant que tel, lorsque des patients présentent des symptômes inquiétants, il est très raisonnable de déclencher une évaluation.

Encore une fois, juste pour le souligner de nouveau, ces symptômes peuvent être l'essoufflement, la douleur thoracique, des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque, l'œdème des membres inférieurs, l'orthopnée, des arythmies. N'importe lequel de ceux-ci devrait déclencher une évaluation.

Surveillance

- Les directives suggèrent un ECG de référence et un test de troponine au début du traitement par inhibiteur des points de contrôle^[a,b]
- Cependant, il n'est pas clair que les tests de référence soient justifiés pour le traitement avec des inhibiteurs des points de contrôle
 - La myocardite est très rare
 - L'ECG n'est pas sensible pour la détection ou la prédiction
- Une fois que le traitement a commencé, la clé est d'être attentif aux symptômes
- Les symptômes qui méritent un examen plus approfondi peuvent comprendre l'essoufflement, la douleur thoracique, l'œdème des membres inférieurs, l'orthopnée et l'arythmie.

a. Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication électronique avant impression]
b. Puzanov I, et al. *J Immunother Canc*. 2017;5:95.

Diagnostic^[5]

Dr Weiss : Nous avons quelques cas intéressants dont nous parlerons plus tard, mais pour l'instant disons simplement que des symptômes sont apparus à l'esprit de l'oncologue. Que devrait-il faire à ce sujet ? Quel est le diagnostic de base ?

Dr Jensen : C'est une très bonne question. Du point de vue du cardiologue, je dirais que le diagnostic devrait être similaire à celui de ces symptômes indépendamment de l'étiologie. Un ECG est adapté. Un biomarqueur cardiaque tel que la troponine est tout à fait adapté pour la stratification du risque. De même, un peptide natriurétique pro-B (proBNP) peut facilement être obtenu. En cas de préoccupation d'insuffisance cardiaque, un échocardiogramme est tout à fait adapté et peut être facilement obtenu. Une radiographie pulmonaire fait également partie intégrante de toute évaluation de la dyspnée, quelle qu'en soit la cause.

Il existe des modalités de test plus sophistiquées et dirigées que nous utilisons, telles que la résonance magnétique (RM) cardiaque, le cathétérisme cardiaque et la biopsie myocardique, et nous pouvons peut-être discuter de l'utilité de ces approches lorsque nous évoquerons les cas.

Dr Weiss : C'est une excellente transition.

Cas 1 : Dyspnée

Dr Jensen : Jared, je me demande comment vous aborderiez ce patient. Il s'agit d'un homme de 73 ans, fumeur de longue date, avec un cancer du poumon non à petites cellules de stade IV. Il est traité par du nivolumab et se présente à la clinique avec une dyspnée progressive.

Dr Weiss : Mon premier avis est que ce patient pourrait avoir une pneumonie ou une exacerbation de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Je pense à des choses simples : pneumonie virale, atypique ou bactérienne, exacerbation de la BPCO. Si je pense aux EI immuno-médiés, et j'y penserai, la pneumonite est de loin le numéro 1. Je suis également préoccupé par la possibilité d'embolie pulmonaire.

Diagnostic

- ECG
- Troponine
- BNP
- Échocardiogramme
- RT
- RM cardiaque avec gadolinium
- Des tests supplémentaires comprennent :
 - Test de stress
 - Cathétérisme cardiaque avec biopsie endomyocardique (selon la situation)

Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication électronique avant impression]

Cas 1 : Dyspnée

- Un homme de 73 ans avec de longs antécédents de tabagisme qui suit un traitement pour un CBNPC de stade IV avec un inhibiteur de PD-1 se présente à la clinique avec une dyspnée progressive

Avis immédiats sur les causes possibles :

- Exacerbation de la BPCO
- Pneumonie
- Embolie pulmonaire

Cas 1 : Diagnostic

Dr Weiss : Mon travail de base en tant qu'oncologue général, non cardiologue, débutera avec un historique un peu plus détaillé sur la qualité et la nature de la dyspnée, les symptômes associés comme la douleur thoracique. Pour mon examen clinique de base, je vais écouter le cœur et les poumons. Pour mon examen cardiaque, la partie la plus importante pour moi en tant que non-cardiologue est probablement de serrer les chevilles du patient. Si je me sens vraiment motivé, je pourrais même regarder les veines du cou ce jour-là. Je cherche de façon fondamentale les symptômes de surcharge volumique ou de dysrythmie cardiaque. Je pense principalement à une origine pulmonaire primaire jusqu'à présent chez ce patient.

Dr Jensen : Oui, je pense que c'est très raisonnable. En effet, s'il s'agissait d'un patient de 38 ans avec des symptômes similaires, on pourrait même s'arrêter là. La vérité inévitable est qu'il existe certains facteurs de risque communs, en particulier pour le cancer du poumon et les maladies cardiovasculaires, indiquant qu'un bref bilan de l'étiologie cardiovasculaire des symptômes est adapté.

Dr Weiss : Jusqu'où irait-il ? À quoi ressemblerait-il ?

Dr Jensen : Dans ce cas particulier encore, parce que l'étiologie pulmonaire semble beaucoup plus probable, un ECG serait adapté, pour recherche de toute preuve d'ancienne maladie cardiaque, les ondes Q sur l'ECG.

Dr Weiss : Nous avons souvent des comparaisons avec des ECG plus anciens, et un patient ayant des antécédents de tabagisme a probablement un ancien ECG quelque part.

Dr Jensen : Exactement. Vous pourriez envisager de mesurer les biomarqueurs, bien qu'il s'agisse d'une affection subaiguë et qu'ils ne soient pas particulièrement utiles. S'il y a une preuve d'insuffisance cardiaque dans votre examen, il est raisonnable d'effectuer un échocardiogramme. Si ces tests ne vous préoccupent pas et ne vous mènent pas vers une étiologie cardiaque, il serait raisonnable de s'arrêter là. Comme vous l'avez dit, la cause la plus probable des symptômes de ce patient est de loin liée à un processus pulmonaire.

Dr Weiss : À moins que cet historique ou cet examen clinique ne m'ait vraiment conduit sur une voie ou une autre, dans ma pratique, j'effectuerai probablement directement une angiographie par tomographie assistée par ordinateur (TDM) chez ce patient. Aucun de mes patients n'a une radiographie thoracique normale, et il est souvent très difficile de différencier la malignité connue d'un processus aigu sur une radiographie thoracique. Avec l'angiographie par TDM, je peux évaluer la pneumonie, la pneumonite, l'embolie pulmonaire et quelques autres causes rares.

Cas 1 : Diagnostic

- **Historique détaillé**
 - Se renseigner sur la qualité et la nature de la dyspnée
 - Poser des questions sur les symptômes associés comme la douleur thoracique
- **Examen clinique**
 - Les maladies pulmonaires et cardiovasculaires ont des facteurs de risque partagés
 - Rechercher des signes de surcharge volémique ou de dysrythmie cardiaque
 - Écouter les poumons, le cœur
 - Presser les chevilles du patient
- **Les tests visant à exclure une affection cardiaque comprennent l'ECG, éventuellement des biomarqueurs (par ex. troponine), un échocardiogramme**
 - Si les résultats du test sont sans particularité, l'étiologie est probablement liée aux poumons et un cardiologue n'est pas nécessaire
- **L'angiographie par TDM peut être plus utile que la radiographie pulmonaire pour évaluer la pneumonie et l'embolie pulmonaire**

Dr Jensen : C'est une approche adaptée. De mon point de vue, si vous avez prescrit un ECG, une troponine et un échocardiogramme et que ceux-ci sont sans particularité, je ne vois pas la nécessité d'impliquer un cardiologue dans un cas comme celui-ci.

Cas 2 : Palpitations et quasi-syncope

Dr Jensen : Passons à un autre cas. Ici, nous avons une femme de 43 ans sans antécédents cardiaques, traitée pour un mélanome métastatique avec l'association nivolumab/ipilimumab. Elle se présente aux urgences avec des palpitations et une quasi-syncope. À plusieurs reprises, elle a eu l'impression d'être sur le point de s'évanouir.

Dr Weiss : Mon avis sur les combinaisons d'inhibiteurs des points de contrôle est un peu différent. La première chose à dire est que dans ce spectre global malade/non malade que nous apprenons tous très tôt durant notre formation, je privilégie immédiatement le côté malade dans ce cas. Elle est sous un double inhibiteur des points de contrôle, et les palpitations et la quasi-syncope sont des symptômes alarmants pour moi. Je ne sais pas encore ce qu'elle a, mais mon inquiétude est certainement éveillée. C'est une patiente que je ne vais pas nécessairement chercher à gérer dans ma pratique. Elle a été présentée comme étant un cas d'urgence, de manière appropriée à mon avis.

Sur mon différentiel, le numéro 1 est probablement l'hypovolémie. Les patients cancéreux ont tendance à devenir hypovolémiques pour un certain nombre de raisons. Cependant, le type d'hypovolémie présentant des palpitations en quasi-syncope devrait être alarmant. Je devrais trouver une absence d'humidité axillaire. Si je demande au patient : « Avez-vous soif, vous sentez-vous asséché ? », je devrais obtenir comme réponse « comme un désert ». Le cerveau humain est un ordinateur merveilleux.

En l'absence de cela, je vais penser à des étiologies plus graves. Bien que cela puisse ou non finir par être un cas cardiaque, comparé au cas précédent, le soupçon de pré-test est un peu plus élevé.

Dr Jensen : Vous avez fait quelques remarques importantes. Tout d'abord, que je devrais peut-être inclure des palpitations pour l'humidité axillaire dans mon propre examen. Je ne le fais pas habituellement.

Dr Weiss : Ils doivent être véritablement asséchés pour cela.

Dr Jensen : J'en prends bonne note. L'hypovolémie serait certainement en tête du différentiel. Les anomalies électrolytiques peuvent causer des arythmies. Il y a quelques points ici sur la stratification des risques. Tout d'abord, nous abordons cette patiente en tant

Cas 2 : Palpitations et quasi-syncope

- Une femme de 43 ans sans antécédents cardiaques mais avec un mélanome métastatique traité par une combinaison d'inhibiteurs de CTLA-4/PD-1 se présente aux urgences avec des palpitations et une quasi-syncope

Avis immédiats sur les causes possibles :

- Cette patiente soulève plus d'inquiétudes que le précédent patient en raison des symptômes et du traitement combiné
 - L'hypovolémie est en tête du diagnostic différentiel
 - Demander à la patiente si elle a soif
- La patiente présente un faible risque de maladie cardiovasculaire préexistante, mais ses symptômes sont plus spécifiques au cœur
- Le diagnostic devrait chercher à comprendre si elle souffre d'une dysrythmie sous-jacente

qu'un individu à risque relativement faible de maladie cardiovasculaire préexistante. Elle a 43 ans et n'a pas d'antécédents de maladie cardiaque. En même temps, les symptômes qu'elle décrit sont potentiellement plus spécifiques au cœur que dans le cas 1. La dyspnée peut avoir plusieurs causes différentes. Les palpitations sont plus souvent liées à des dysrythmies. Un diagnostic devrait chercher à détecter la probabilité de dysrythmies sous-jacentes.

Cas 2 : Diagnostic

Dr Jensen : Pour ce cas : cette jeune femme se présente aux urgences et un ECG est effectué. C'est encore une partie essentielle d'une évaluation des palpitations et de la quasi-syncope. Cet ECG montre plusieurs contractions ventriculaires prématurées (CVP). Cela relève la suspicion d'implication cardiaque et donc d'autres tests sont effectués pour mesurer les troponines et le peptide natriurétique pro-B (proBNP). Les résultats sont tous les deux normaux, tout comme ses électrolytes. Dans le cadre d'un diagnostic de quasi-syncope et de palpitations, un échocardiogramme est effectué, qui montre une structure et une fonction normales, et une radiographie de la poitrine qui est sans particularité.

Nous avons donc une jeune femme sans maladie cardiaque connue, qui présente des signes de CVP fréquentes et symptomatiques. Qu'est-ce que vous feriez ? Impliqueriez-vous la cardiologie à ce stade ?

Travailler avec la cardiologie

Dr Weiss : Si vous m'aviez donné des CVP ici ou là, pour moi c'est un signe de maladie générale. Si vous deviez placer tout mon service d'oncologie sur télémétrie, vous verriez beaucoup de CVP. Vous les noteriez simplement parce que les gens sont globalement malades et que le cœur reflète cela.

Cependant, ici vous avez présenté un cas avec des CVP très fréquentes. Je suis nettement plus préoccupé par l'étiologie cardiaque primaire. Pour être tout à fait honnête, je ne sais pas quelle est la cause sous-jacente. C'est vraiment un cas d'une patiente qui est malade. Ce cas pourrait empirer très rapidement et je ne saurais pas quoi faire. J'ai absolument besoin de l'expertise d'un cardiologue pour m'aider.

Dr Jensen : C'est raisonnable. Comme nous l'avons mentionné au début, il existe de nombreuses causes autres que l'affection cardiaque ou spécifiquement la myocardite pour ces CVP. Cela étant dit, la dysrythmie est un signe de myocardite et il est approprié de faire d'autres tests pour l'identifier. Si j'étais le cardiologue qui a été appelé et impliqué dans le cas de cette patiente, j'effectuerais une résonance magnétique (RM) cardiaque.

Cas 2 : Diagnostic

- La patiente subit un ECG
 - L'ECG montre plusieurs CVP
- On soupçonne une affection cardiaque et elle subit des tests pour déterminer les niveaux de troponine et de proBNP
 - Les résultats sont tous les deux normaux, tout comme ses électrolytes
- L'échocardiogramme montre une structure et une fonction normales
- La radiographie du thorax est sans particularité

Travailler avec la cardiologie

- La patiente a des CVP fréquentes et la cause sous-jacente n'est pas connue
- Il peut y avoir d'autres causes qu'une affection cardiaque, mais la dysrythmie est un signe de myocardite

Le cardiologue devrait être consulté

RM cardiaque^[7,8]

Dr Weiss : Je n'en sais pas vraiment beaucoup sur la RM cardiaque. De toute évidence, il s'agit de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cœur. Que vous apporte-t-elle ? Quand est-elle utile ? Qu'est-ce que c'est ?

Dr Jensen : La RM cardiaque est apparue au cours de la dernière décennie comme étant le test d'imagerie de référence pour un certain nombre d'affections cardiaques, et la myocardite en fait partie. Une RM cardiaque, en particulier avec un contraste de gadolinium, offre une excellente caractérisation du tissu myocardique et, en particulier en ce qui concerne la myocardite, présente d'excellentes caractéristiques de performance. La sensibilité est de l'ordre de 75 %, et la spécificité encore meilleure à plus de 90 %.

Ce que nous cherchons, c'est un rehaussement tardif du gadolinium dans le myocarde. En utilisant la pondération T1 et T2, vous pouvez voir des signes d'œdème myocardique suggérant une fuite capillaire, ce qui est conforme à une myocardite. C'est un test très utile pour déterminer ce diagnostic. Il n'est pas disponible immédiatement dans tous les centres et les résultats prennent généralement un jour ou deux.

Dr Weiss : Pour le traitement informatique ?

Dr Jensen : L'interprétation de la RM cardiaque est partagée entre les radiologues et les cardiologues, et cela diffère d'une institution à une autre. J'évoque la question du délai simplement pour dire que, si l'on a besoin d'un diagnostic immédiat pour orienter le traitement, la RM cardiaque ne sera pas adaptée.

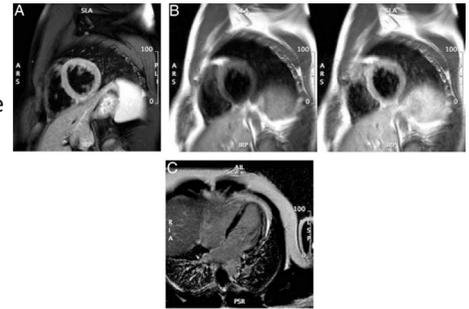
Conclusion concernant le cas 2

Dr Jensen : Dans ce cas, il existe un certain nombre d'autres causes potentielles pour les CVP de la patiente. Nous l'avons dans une certaine mesure stratifiée à un groupe à plus faible risque parce que sa troponine est normale. Par conséquent, je pense qu'il est raisonnable de prendre le temps d'effectuer la RM et de faire un diagnostic plus formel.

Il s'agit d'une patiente qui pourrait subir une IRM et pourrait continuer à suivre un traitement pendant que nous attendons les résultats. Si la RM ne montre aucun signe de myocardite, nous pourrions exclure avec beaucoup de confiance ce diagnostic et continuer le traitement dans ce cas.

RM cardiaque

- Test d'imagerie polyvalent et non invasif pour un certain nombre de problèmes cardiaques^[a]
- La RM cardiaque avec contraste offre une excellente caractérisation du tissu myocardique^[b]
- Elle n'est pas disponible dans tous les centres et les tests prennent quelques jours de traitement
 - Elle ne peut venir en aide aux cas dans lesquels un diagnostic immédiat est nécessaire pour orienter le traitement



RM cardiaque de myocardite aiguë

a. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, *et al. Circulation.* 2010;121:2462-508; b. Friedrich MG, *et al. J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1475-1487.

Conclusion concernant le cas 2

- Dans ce cas, parce qu'il y a un certain nombre de causes potentielles pour les CVP de la patiente et parce qu'elle présente un risque plus faible de maladie cardiaque en raison de sa troponine normale, une RM cardiaque est appropriée pour établir un diagnostic formel
- La RM cardiaque ne montre aucun signe de myocardite
- Ce diagnostic peut donc être exclu et la patiente peut poursuivre le traitement

Cas 3 : Douleur thoracique sous-sternale

Dr Jensen : Parlons de cet homme de 68 ans, avec des antécédents de tabagisme de 30 paquets par an, traité pour un mélanome avec un double inhibiteur des points de contrôle. Il se présente aux urgences avec une terrible douleur thoracique sous-sternale.

Dr Weiss : Cas difficile.

Dr Jensen : Vous êtes invité à le recevoir.

Dr Weiss : C'est évidemment un cas beaucoup plus alarmant. Ces cas sont une progression de la maladie et la probabilité d'une origine cardiaque primaire. Je ne vois pas de patients au service des urgences, mais si c'était un patient que je voyais dans ma pratique, j'amènerais immédiatement ce patient aux urgences. Peut-être ferais-je quelques tests rapides. Je pourrais effectuer un ECG rapidement, faire un test sanguin, puis transporterai immédiatement le patient aux urgences, idéalement accompagné par un médecin.

C'est un patient avec un indice élevé de suspicion d'affection très sérieuse. Le numéro 1 sur cette liste est probablement le syndrome coronarien aigu. Vous avez précisé un historique de tabagisme important. Vous avez précisé l'âge, qui est un facteur de risque. Après cela, les tumeurs solides, y compris le mélanome, présentent un risque élevé d'événements thrombotiques du côté veineux. Je suis également préoccupé par une embolie pulmonaire. Celles-ci sont probablement dans une certaine combinaison, de 1 à 10 sur le différentiel, avec d'autres étiologies cardiaques et des affections plus bénignes loin derrière. Tout d'abord, je suis préoccupé par l'exclusion du syndrome coronarien aigu.

Cas 3 : Diagnostic

Dr Jensen : Oui, c'est la bonne approche. Comme nous l'avons discuté dans le contexte des autres cas, nous commençons par stratifier les risques pour les événements cardiaques de toute étiologie en fonction des risques préexistants. Chez ce fumeur de 30 paquets par an, ce risque est certainement élevé. En ce qui concerne la présentation, la terrible douleur thoracique sous-sternale est une présentation préoccupante.

Dr Weiss : Vous avez fait du bon travail en formant le public à la reconnaître. C'est un grave problème.

Dr Jensen : La sensibilisation est essentielle ici parce que l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI), qui est le diagnostic que nous cherchons à exclure, peut désormais être traité.

Dr Weiss : Et il est fatal s'il n'est pas traité.

Cas 3 : Douleur thoracique sous-sternale

- Un homme de 68 ans avec des antécédents de tabagisme de 30 paquets par an et un mélanome traité par une combinaison d'inhibiteurs de CTLA-4/PD-1 se présente aux urgences avec une douleur thoracique sous-sternale

Avis immédiat :

- Symptômes alarmants et beaucoup plus susceptibles d'être d'origine cardiaque que les cas précédents
- Doit être vu aux urgences immédiatement
- ECG immédiat, tests sanguins pour les biomarqueurs
- Indice élevé de suspicion de syndrome coronarien aigu, d'autres éléments sur le différentiel incluent les événements thrombotiques et l'embolie pulmonaire

Cas 3 : Diagnostic

- L'historique du patient l'expose à un risque élevé d'événements cardiaques
- La terrible douleur thoracique sous-sternale est une présentation préoccupante
- Un ECG et des analyses de sang pour les biomarqueurs sont effectués
 - L'ECG montre des élévations du segment ST de 2 mm de façon diffuse
 - La troponine I est de 12,3 ng/mL et le proBNP de 812 pg/mL
- En raison de ces résultats, le patient est amené d'urgence au laboratoire de cathétérisme cardiaque
- L'angiographie coronaire ne révèle aucune MC obstructive
- La patiente ne présente ni occlusion aiguë de l'artère coronaire thrombotique ni STEMI

Dr Jensen : C'est exact. Ce patient est évalué à l'aide d'un ECG, qui révèle des élévations du segment ST de 2 mm de façon diffuse. Je pense qu'il est intéressant de souligner qu'en tant que cardiologues, lorsque nous considérons les ECG avec des élévations du segment ST, nous cherchons d'abord des élévations du segment ST dans des territoires donnés.

Dr Weiss : Les territoires vasculaires.

Dr Jensen : Exact, la répartition sur l'ECG qui correspond aux territoires vasculaires, aux territoires vasculaires coronaires dans le cœur. Classiquement, l'occlusion thrombotique aiguë d'une artère coronaire présente des élévations régionales du segment ST. Cela étant dit, les élévations globales du segment ST peuvent certainement se produire dans le cadre du STEMI.

Dr Weiss : Ce profil de diffusion n'exclut pas un infarctus du myocarde (IM) pour vous ?

Dr Jensen : Non, et certainement dans ce cas le patient a une troponine positive qui indique qu'il y a eu une lésion cardiaque. Même si le profil diffus de l'élévation de ST n'est pas classique, l'urgence de la situation demeure, simplement parce que l'occlusion de l'artère coronaire thrombotique peut être traitée et devrait être étudiée urgemment à l'aide d'un cathétérisme cardiaque. C'est ce que ce patient devrait subir.

Dr Weiss : Ce patient est allé d'urgence au laboratoire de cathétérisme. Que s'y est-il produit ?

Dr Jensen : Dans ce cas, le patient a opté pour ce que nous appelons le cathétérisme cardiaque gauche, c'est-à-dire l'accès artériel et l'angiographie coronaire. L'angiographie coronaire dans ce cas n'a révélé aucune maladie coronarienne obstructive. Ce n'est pas un cas d'occlusion thrombotique aiguë de l'artère coronaire. Ce n'est pas un STEMI.

Cas 3 : Myocardite possible^[9]

Dr Weiss : Et maintenant ?

Dr Jensen : À ce stade, il est très raisonnable de se tourner vers des causes moins communes. Dans ce sens, il est très raisonnable à ce stade de considérer la myocardite. La myocardite peut se manifester par une douleur thoracique comme pour ce patient, et elle peut certainement entraîner des élévations du segment ST. Celles-ci peuvent être régionales ou globales comme dans ce cas. La myocardite peut certainement causer la mort des cardiomyocytes, qui se manifeste par une élévation de la troponine sérique.

Cas 3 : Myocardite possible

- La myocardite peut se manifester par des douleurs thoraciques et des élévations du segment ST, et ne peut donc être exclue
- Une biopsie endomyocardique peut être appropriée chez ce patient
- Des mises en garde sont associées à la biopsie endomyocardique
 - Le taux de complication est de 6 % et le taux de complications sévères est ~0,5 %^[a]
 - Elle doit donc être effectuée dans un centre expérimenté
- Dans ce cas, si le centre n'est pas en mesure d'effectuer une biopsie endomyocardique, la suspicion de myocardite est suffisamment élevée pour que le patient puisse être traité sans qu'elle soit effectuée

Chez les patients traités par un double inhibiteur des points de contrôle qui présentent des élévations du segment ST, même s'ils présentent des ECG normaux mais des biomarqueurs cardiaques élevés, s'ils ne présentent pas de coronaropathie, il est très raisonnable d'envisager activement une myocardite comme étiologie.

Dr Weiss : Ainsi, parce que nous avons exclu un syndrome cardiaque aigu et que nous avons plusieurs éléments suggestifs, cet événement relativement rare de la myocardite est maintenant remonté dans notre différentiel. Que se passe-t-il maintenant ? Que devrions-nous faire pour ce patient ?

Dr Jensen : Cela dépend de l'institution. Dans les centres en mesure d'effectuer une biopsie endomyocardique, il s'agit d'une étape très adaptée, car la biopsie endomyocardique est le diagnostic de référence pour la myocardite. Elle nécessite un accès veineux plutôt qu'artériel, mais peut être effectuée dans le laboratoire de cathétérisme par le même personnel qui a fait l'angiographie coronaire.

Dr Weiss : Très vaguement, quel est le degré de risque ?

Dr Jensen : Le risque est relativement faible entre des mains expérimentées. La fréquence des événements indésirables graves est inférieure à 1 %.

Dr Weiss : Et si vous êtes dans un centre qui n'est pas en mesure de le faire en toute sécurité ?

Dr Jensen : Dans un centre qui n'est pas en mesure d'effectuer une biopsie endomyocardique, parce que notre suspicion de myocardite durant le prétest à ce stade est suffisamment élevée, il est raisonnable d'initier un traitement empirique.

Dr Weiss : À quoi cela ressemble-t-il ?

Prise en charge de la myocardite^[5]

Dr Jensen : Je dois dire d'emblée que nous n'avons aucune preuve convaincante pour guider le traitement de ces patients, mais ce que nous faisons, c'est leur administrer des corticostéroïdes qui sont certainement un traitement de première intention.

Dr Weiss : Il est question de fortes doses ?

Dr Jensen : C'est exact : un gramme de méthylprednisolone. Cette approche est largement extrapolée à partir de l'utilisation des immunosuppresseurs, en particulier la prednisone, dans le traitement de la myocardite auto-immune d'autres étiologies.

Dr Weiss : Il existe des directives conseillant de le faire et c'est une norme de soins assez acceptée malgré le faible niveau de preuve à l'appui.

Prise en charge de la myocardite

- Suspendre le traitement d'inhibition des points de contrôle immédiatement et cesser définitivement en cas d'effets de grade 1 et plus Administrer rapidement des corticostéroïdes à forte dose (1 à 2 mg/kg de prednisone par voie orale ou intraveineuse en fonction des symptômes)
- Administrer rapidement des corticostéroïdes à forte dose (1 à 2 mg/kg de prednisone par voie orale ou intraveineuse en fonction des symptômes)
- Admettre les patients à l'unité de télémétrie, consulter la cardiologie
- Traiter les symptômes cardiaques selon les directives de l'ACC/AHA et avec les conseils de la cardiologie
- Transférer immédiatement à l'unité de soins coronariens les patients présentant une troponine élevée ou des anomalies de conduction

Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication en ligne avant impression].

Dr Jensen : Exactement. Il s'agit d'un consensus d'experts qui est très raisonnablement extrapolé à partir d'affections similaires dans lesquelles il existe une efficacité. Le traitement par glucocorticoïdes à haute dose est très adapté pour commencer.

D'autres aspects de la prise en charge sont extrêmement importants : tout patient présentant un haut degré de suspicion de myocardite doit être admis à l'hôpital et doit être surveillé par télémétrie. Je pense que c'est un point qu'il est important de souligner.

Dr Weiss : C'est en raison du risque de dysrythmie ?

Dr Jensen : C'est exact. Des dysrythmies ventriculaires peuvent survenir avec la myocardite et peuvent être mortelles. En effet, c'était le mode de décès pour les patients dans l'article du *New England Journal*. Dans ce cas, la participation du service de cardiologie, sinon l'admission directe au service de cardiologie, serait très appropriée. Le patient devrait passer quelque temps dans une unité surveillée, si ce n'est l'unité de soins coronariens.

Prise en charge de la myocardite chez les patients qui ne réagissent pas aux stéroïdes^[5]

Dr Weiss : Je ne veux pas m'aventurer trop loin, surtout en l'absence de preuves sur l'immunosuppression plus avancée lorsque les stéroïdes ne sont pas efficaces. Cependant, l'infliximab joue un rôle accru dans les événements auto-immuns les plus courants, certains faisant valoir qu'il pourrait être utilisé plus tôt dans certains des autres événements auto-immuns. Est-ce un agent que nous devrions envisager pour la myocardite ?

Dr Jensen : L'infliximab, malheureusement, a sa propre toxicité cardiaque, bien que ce soit rare et habituellement à des doses plus élevées. Néanmoins, en l'absence de preuves suggérant son bénéfice, il est préférable d'écarter l'infliximab pour la myocardite dans ces cas et de choisir d'autres moyens si les stéroïdes ne semblent pas efficaces. Nous nous inspirerions de la littérature sur le rejet des transplantations cardiaques et utiliserions des agents comme le mycophénolate ou le tacrolimus. Ce serait une prochaine étape adaptée lorsque les stéroïdes semblent inefficaces.

Dr Weiss: C'est un domaine pour lequel j'ajouterais deux choses : premièrement, que, même s'il n'y a pas un niveau de preuve élevé, il existe des directives qui peuvent être référencées. Elles ont été publiées dans le *Journal of Clinical Oncology* il y a moins d'un an. Deuxièmement, c'est un point confirmant qu'un cardiologue aurait dû être impliqué depuis longtemps, et qu'il devrait déjà y avoir une conversation de haut niveau entre les différentes disciplines.

Prise en charge de la myocardite chez les patients qui ne réagissent pas aux stéroïdes

- L'infliximab devrait être évité
 - Toxicité cardiaque
- Suivre généralement les doses de rejet de greffe cardiaque -- méthylprednisolone 1 g par jour et ajout, au choix, de :
 - Mycophénolate
 - SAL

Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication en ligne avant impression].

Notes supplémentaires sur la prise en charge de la myocardite

Dr Jensen : Absolument. Un autre point très important est que ces discussions doivent être pluridisciplinaires, comme pour tout effet indésirable cardiaque des traitements contre le cancer, inhibiteurs des points de contrôle ou autres. Ils nécessitent une discussion qui pèse les risques et les avantages du côté du traitement de la tumeur et du côté du cœur. Dans ce cas, malheureusement, je vous recommande de ne pas poursuivre le traitement par inhibiteur des points de contrôle.

Dr Weiss : Je suis d'accord avec cela. Ce n'est pas une pneumonite asymptomatique ou une légère éruption cutanée. Ce sont des événements graves potentiellement mortels.

Dr Jensen : Durant notre débat sur la seconde patiente, lorsque je disais qu'il pourrait être raisonnable de continuer son traitement avec l'étiologie incertaine de ses CVP, je pense que, dès que le diagnostic de myocardite est sérieusement envisagé, il est raisonnable de stopper le traitement par inhibiteur des points de contrôle jusqu'à ce que le diagnostic soit formalisé dans une direction ou une autre.

Dr Weiss : Je dirais qu'il n'y a jamais d'urgence à quelques heures, voire quelques jours près en ce qui concerne la prescription d'un traitement d'inhibition des points de contrôle. Ils n'agissent tout simplement pas assez rapidement pour que cela soit approprié.

Conclusion

Dr Weiss : Je voudrais terminer par un résumé de quelques points vraiment importants que j'aimerais souligner. Le premier est que la plupart des patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une myocardite, tels que l'essoufflement et la douleur thoracique, sont plus susceptibles d'avoir d'autres causes de ces symptômes, comme une exacerbation de la BPCO, ou même des effets indésirables auto-immuns, une pneumonite ou, dans le domaine des effets cardiaques, une crise cardiaque.

Il est néanmoins extrêmement important de garder la myocardite à l'esprit, étant donné la sévérité potentielle de ces événements. En fait, en raison de cette sévérité, il faudrait envisager l'interruption permanente même pour les événements de grade 1, et l'appliquer certainement pour les événements supérieurs au grade 1.

Enfin, si vous envisagez une myocardite et s'il y a quelque chose qui suggère une myocardite, il est important, en raison de la sévérité de ces événements et de la nécessité d'une intervention urgente, d'impliquer un cardiologue expérimenté.

Je vous remercie de vous être joint à moi pour ce débat.

Dr Jensen : Merci.

Notes supplémentaires sur la prise en charge de la myocardite

- La collaboration pluridisciplinaire est essentielle
- Le cardiologue devrait être impliqué dès le début
- Les risques et les avantages du traitement de la tumeur par rapport aux effets cardiaques doivent être discutés
- Le troisième patient de cette série ne doit jamais reprendre le traitement d'inhibition des points de contrôle
- Il peut être possible de poursuivre ou recommencer le traitement pour la seconde patiente, mais il est toujours raisonnable d'interrompre l'inhibition des points de contrôle pendant l'établissement du diagnostic

Conclusion

- La plupart des patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une myocardite, tels qu'un essoufflement ou une douleur thoracique, sont susceptibles d'avoir d'autres causes pour ces symptômes
 - Exacerbation de la BPCO
 - Pneumonie
 - Pneumonite
- Il est néanmoins essentiel d'avoir à l'esprit la possibilité d'une myocardite, compte tenu de la sévérité potentielle
- Il est toujours important d'impliquer le cardiologue le plus tôt possible

Merci

Dr Weiss : Merci d'avoir participé à cette activité.

Medscape Oncology

Merci d'avoir participé à cette
activité.

Veillez cliquer sur **Next** (Suivant) ci-dessous pour mesurer l'amélioration de vos connaissances. Le post-test de la FMC sera présenté ensuite. Veuillez également prendre le temps de remplir l'évaluation de ce programme.

Références

1. Spallarossa P, Meliotta G, Brunelli C, et al. Potential cardiac risk of immune-checkpoint blockade as anticancer treatment: what we know, what we do not know, and what we can do to prevent adverse effects. *Med Res Rev*. 2017. doi: 10.1002/med.21478. [Epub ahead of print].
2. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:iv119-iv142.
3. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017;2:e000247.
4. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375:1749-1755.
5. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider B, 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*. 2018. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385. [Epub ahead of print].
6. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5:95.
7. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, Hundley WG, Bluemke DA, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121:2462-2508.
8. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-1487.
9. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1914-1931.

Abréviations

ACC = American College of Cardiology

AHA = American Heart Association

ASCO[®] = American Society of Clinical Oncology (Société américaine d'oncologie clinique)

BNP = peptide natriurétique de type B (B-type natriuretic peptide)

BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive

CBNPC = cancer bronchique non à petites cellules

CMH = complexe majeur d'histocompatibilité

CPA = cellule présentatrice d'antigène

CTLA-4 = antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (cytotoxic T lymphocyte antigen 4)

CVP = contraction ventriculaire prématurée

ECG = électrocardiogramme

ECHO = échocardiogramme

El immuno-médié = événement indésirable immuno-médié

FDA = Food and Drug Administration américaine (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)

IFN = interféron

IM = infarctus du myocarde

IRM = imagerie par résonance magnétique

IV = intraveineuse

MC = maladie coronarienne

PD-1 = récepteur de mort cellulaire programmée 1 (programmed cell death-1)

PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée (programmed cell death ligand 1)

proBNP = précurseur du peptide natriurétique de type B (pro-B-type natriuretic peptide)

RCC = carcinome à cellules rénales (renal cell carcinoma)

RM = résonance magnétique

RT = radiographie du thorax

SAL = sérum anti-lymphocytaire

STEMI = infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

SU = service des urgences

TCR = récepteur des cellules T

TDM = tomодensitométrie

TNF- α = facteur α de nécrose tumorale

Avis de non-responsabilité

Ce document est rédigé à des fins exclusivement éducatives. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera octroyé après la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, consultez le site www.medscape.org/commentary/cardio-adverse-events

Pour toute question sur le contenu de cette activité, veuillez contacter le responsable de cette FMC à l'adresse suivante : CME@medscape.net

Pour obtenir une assistance technique, veuillez nous contacter à l'adresse suivante : CME@medscape.net

L'activité de formation présentée ci-dessus peut comporter des simulations de scénarios basés sur des cas. Les patients décrits dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec des patients réels n'est voulue ou ne doit être supposée.

Le matériel présenté ici ne reflète pas nécessairement les opinions de Medscape, LLC ou des sociétés qui financent les programmes de formation offerts sur medscape.org. Ces documents sont susceptibles de traiter de produits thérapeutiques dont l'utilisation n'a pas encore été autorisée aux États-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) ainsi que de certaines utilisations hors indications de produits autorisés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant l'utilisation de tout produit thérapeutique ayant fait l'objet d'une discussion. Les lecteurs sont tenus de vérifier toutes les informations et données présentées avant de traiter des patients ou d'utiliser une thérapie décrite dans cette activité de formation.