Rev. Int. Sc. Méd. Vol. 9, n°3, 2007, pp. 34-37
© EDUCI - 2007

MYOPERICARDITE INDUITE PAR L'INTERFERON PEGYLE ALPHA 2A (PEGASYS) AU COURS D'UNE HEPATITE VIRALE C.

ALLAH-KOUADIO E.[1], ADOUBI K.A.[2], SORO D.[1], TIELMAN G.[3]

1- Service d'Hépato-Gastro-Entérologie, CHU de Cocody (Abidjan-Côte d'Ivoire)
2- Service de Cardiologie, CHU de Bouaké (Côte d'Ivoire)
3- Service d'Hépato-Gastro-Entérologie, Hôpital Victor Provo de Roubaix

Correspondance : Dr ALLAH-Kouadio Emile, ak_emile@yahoo.fr , 09 BP 844 Abidjan 09
Tél : 08 58 94 34

RESUME

Les myocardites induites par les médicaments ne sont pas rares.

Des cas de péricardites iatrogènes ont été aussi décrits. Le diagnostic difficile repose le plus souvent sur l'exclusion des autres causes et l'évolution thérapeutique.

Nous rapportons le cas d'une myopéricardite survenue au cours d'un traitement par interféron pégyle alpha 2a et ribavirine ayant motivé son arrêt chez un patient sans antécédent cardiaque connu et porteur d'une hépatite virale C.

Cette observation démontre que la toxicité cardiaque de l'IFN alpha au regard de la littérature ne semble plus être un cas isolé et la fréquence des accidents cardiaques risque de croître avec l'utilisation de plus en plus large de cette forme pégylée.

Un bilan cardiovasculaire minutieux s'avère donc nécessaire avant l'administration de cette thérapeutique de même qu'une surveillance clinique tout au long du traitement particulièrement chez les patients porteurs de cardiopathie sous jacente.

MOTS-CLÉS : HÉPATITE CHRONIQUE C, TRAITEMENT, INTERFÉRON ALPHA, MYOCARDITE, PÉRICARDITE

SUMMARY

Myocarditis induced from drugs are not rare. Some cases of iatrogenic pericarditis have also been reported.

The diagnosis is not easily made because of exclusion of other causes and of therapeutic evolution.

We are reporting here the case of a myopericarditis occured in the course of a treatment by pegyle interferon alpha 2a and ribavirine which has been stopped in a patient without a known cardiac previous history and who is carrier of virus C hepatitis. This observation show that the cardiac toxicity of interferon Alpha 2a is not an isolated case, refering to medical literature, and that the frequency of cardiac accident is likely to increase due to the growing use of this molecule.

A careful cardiovascular chek-up is consequently necessary before the administation of this treatment as well as a clinical follow-up particulary with patients carriers of subjacent cardiopathy.

KEY WORDS *: CHRONIC C HEPATITIS, TREATMENT, INTERFERON ALPHA, MYOCARDITIS, PERICARDITIS*

INTRODUCTION

Les myocardites induites par les médicaments ne sont pas rares[3]. Des cas de péricardites iatrogènes ont été aussi décrits[9]. Leur diagnostic, difficile, repose le plus souvent sur l'exclusion des autres causes et l'évolution thérapeutique. Nous rapportons le cas d'une myopéricardite survenue au cours d'un traitement par Interféron Pegylé alpha 2a (IFN-α 2a) et ribavirine ayant motivé l' arrêt du traitement chez un patient sans antécédent cardiaque connu et porteur d'une hépatite virale C.

OBSERVATION

Il s'agit d'un patient âgé de 35 ans, alcoolo-tabagique, toxicomane à la seringue, sans antécédent cardiaque connu mais porteur d'une hépatite chronique C de génotype 1a peu active (Métavir Al F0) diagnostiquée en 2000 au décours d'un bilan viral pour cytolyse modérée (deux fois la normale) et sur la positivité de l'anticorps VHC confirmée à la PCR qualitative et quantitative (1140 copies/ml). La sérologie de l'hépatite virale B était négative, de même que la sérologie VIH. Un traitement avait été décidé après obtention du sevrage alcoolique mais le patient était perdu de vue. 3 ans plus tard, soit en août 2003, il consultait de nouveau et un traitement à base de Interféron Pégylé Alpha 2a à la posologie de 180 microgrammes/semaine associé à de la Ribavirine (l gr/jour) lui avait été prescrit. Une première évaluation de ce traitement, 6 mois plus tard (février 2004) avait conclu à une bonne tolérance au plan clinique et biologique. La PCR de contrôle était négative pour la recherche qualitative de l'ARN du virus C .

Un prochain contrôle était prévu pour le mois de mai. En avril 2004, soit 1mois avant le rendez-vous le patient consultait en cardiologie pour douleurs thoraciques évoluant depuis 2 mois majorées depuis 15 jours associées à une dyspnée au moindre effort (quand il s'habille ou se lave). L'examen clinique notait une surcharge pondérale, une tachycardie régulière à 100 battements / minute chez un patient apyrétique. La tension artérielle était à 110/70mm Hg et les divers pouls étaient bien perçus. L'auscultation pulmonaire mettait en évidence un bronchospasme diffus, on ne notait ni hépatalgie, ni oedème des membres inférieurs. On notait une hypoxemie à 72 mmHg sans hypocapnie. Les D-Dimères étaient élevés à 3855 ng/ml alors que la troponine était inférieure à 0,3ng/ml. On notait un syndrome inflammatoire avec une CRP à 204 mg/l et les CPK MB étaient élevés à 875 UI/l pour des CPK totales à 10450 UI/l . L'électrocardiogramme confirmait la tachycardie sinusale à 120 battements /minute avec un aspect de surcharge ventriculaire gauche associé à un discret sus-décalage du segment ST postéro-diaphragmatique qui évoquait une réaction péricardique. L'échographie cardiaque avait objectivé une cardiopathie dilatée hypokinétique avec altération significative des index de fonction systolique (fraction d'éjection systolique à 0,35 et pourcentage de raccourcissement à 18%), et une dilatation ventriculaire gauche. On notait un décollement du péricarde antérieur. La radiographie pulmonaire de face montrait une cardiomégalie globale (index cardiothoracique supérieur à 0,60) avec discrète surcharge vasculo-hilaire sans épanchement pleural. La corona-rographie était normale. Le diagnostic de myopéricardite d'origine médicamenteuse probable avait été suspecté. Dans l'attente d'un bilan étiologique complémentaire de confirmation, la bithérapie antivirale était interrompue.

A la recherche d'autres causes possibles de péricardite, un bilan infectieux comprenant la sérologie des adénovirus, du virus de la grippe, des myxovirus para-influenzae I, II et III, des entérovirus, des coxakivirus B étaient positifs mais à des taux non significatifs. Les sérologie HIV 1 et 2 étaient négatives, de même que la recherche d'auto-anticorps (anticorps anti DNA anticorps, antinucléaire par radio immunologie), d'immun-complexe circulant par immunofluorescence indirecte, et de facteurs rhumatoïdes par le test de Waler Rose. Les différentes hémocultures étaient également négatives. L'évolution était favorable sous Acide acétyl salicylique (3 g/24h), captopril 25 mg 2 fois/jour, allopurinol (300 mg/jour) et paracétamol + dextro propoxyphène (3 g/24 h).

L'échocardiographie de contrôle pratiquée en juin 2004 soit environ 10 mois plus tard, objectivait la disparition de l'épanchement péricardique, et l'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à 0,50. Une scintigraphie myocardique confirmait l'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche chiffrée à 53% sans élément de dyskinésie. La fraction d'éjection du ventricule droit était légèrement diminuée à 43% chez ce patient aux antécédents de tabagisme important (30 paquets/année). Une échographie cardiaque réalisée 9 mois plus tard (mars 2005) notait des données stables par rapport à celles recueillies en juin 2004.

DISCUSSION

L'IFN-α, L'IFN-β, et le recombinant de l'IFN-α 2a et 2b sont maintenant utilisés pour le traitement de l'hépatite virale chronique. Parmi

© EDUCI - 2007

les effets secondaires de l'IFN au cours du traitement de l'hépatite virale chronique, les effets cardiovasculaires sont très rares, et généralement modérés, comme les arythmies[4,7]. Des effets exceptionnels mais graves tels que la myocardite, la péricardite ou la myopéricardite ont cependant été décrits[1,8].

Nous rapportons un cas de myopéricardite secondaire à l'administration d'Interféron pégylé associée à de la ribavirine au décours du traitement d'une hépatite virale C.

Dans notre observation, le patient bien qu'alcoolo-tabagique et toxicomane n'avait aucun passé cardiaque connu. Son traitement associait de l'Interféron alpha 2a Pégylé à la dose de 180 microgrammes/semaine et de la ribavirine à la dose de l gr/jour. Les symptômes cardiaques étaient tardifs (9 mois après le début du traitement). II s'agissait essentiellement de douleurs thoraciques associés à une dyspnée au stade III de la New York Heart Association. Le diagnostic était suspecté sur des anomalies électriques (tachycardie sinusale, sus-décalage du segment ST postéro-diaphrag-matique), associées à un syndrome inflammatoire. L'échographie cardiaque mettait en évidence la présence d'une cardiopathie dilatée hypokinétique avec altération significative des fonctions ventriculaires gauches avec un léger décollement du péricarde. Un syndrome coronaire aigu était éliminé devant l'absence de troubles de la cinétique segmentaire à la scintigraphie myocardique et une coronarographie normale. Le diagnostic de myopéricardite toxique a été retenu après avoir éliminé une cause virale ou auto-immune. Il eût été conforté par une biopsie myocardique et un test de réintroduction de l'IFN-α 2a mais cela nous a semblé risqué et peu utile vu l'amélioration clinique à l'arrêt du traitement.

L'IFN a une toxicité cardiovasculaire qui varie de 3 à 15% selon les auteurs[7]. Le mécanisme de toxicité cardiovasculaire est mal connu. Une toxicité directe sur les fibres myocardiques par inflammation ou par mécanisme auto-immun[4] a été décrite. Les douleurs thoraciques constituent le signe d'appel le plus constant[1,6]. L'association à un tableau de choc cardiogénique n'est pas rare[8]. Le délai de survenue des symptômes cardiaques varie de quelques heures après l'injection[10] à plusieurs mois (neuf mois dans notre observation).

La toxicité ne semble pas être dose dépendante puisque dans le premier cas rapporté[10], la réduction de la dose d'Interféron n'avait pas prévenu la réapparition des symptômes. Cette incertitude toxicité-dose dépendante est rapportée par d'autres auteurs[6].

Il est intéressant de noter par ailleurs que le virus de l'hépatite C a été plusieurs fois incriminé dans la survenue de myocardite aigue et de myocardiopathies[2,5]. Ce fait pourrait poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques chez les patients qui développent une myocardite au cours de leur traitement par interféron. Dans notre cas, nous avons exclu cette cause devant la négativité de la PCR chez un patient traité depuis déjà plusieurs mois. En dehors des accidents hématologiques aucune toxicité cardiaque liée à l'utilisation de la ribavirine n'a été décrite confirmant la responsabilité exclusive de l'IFN dans la survenue des accidents cardiaques chez ce patient.

CONCLUSION

La toxicité cardiaque de l'interféron alpha au regard de la littérature ne semble plus être un cas isolé et la fréquence des accidents cardiaques risque de croître avec l'utilisation de plus en plus large de cette forme pégylée. Un bilan cardiovasculaire minutieux s'avère donc nécessaire avant l'administration de cette thérapeutique de même qu'une surveillance clinique tout au long du traitement, particulièrement chez les patients porteurs de cardiopathie sous-jacente.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Boonen A, Stockburgger RWnVanden Linden SJ, Péricarditis after therapy with interferon alpha for chronic hépatitis C *Clin rhumatol* 1999 ; 18 : 177-9.

2- Frustaci A, Calabrese F, Chimenti C, Pieroni M, Thiene G, Maseri A.Lone hepatitis C virus myocarditis responsive to immunosuppressive therapy. *Chest*. 2002 oct ; 122 (4) : 1348-56.

3- Jarrin I, Delahaye A, Annane D, Myocardites. In: Offenstadt G, editor. *Réanimation médicale.* Paris : Masson ; 2001. P. 712-8.

4- Mansat-Kryzanowska E, Drano Bn Chiffoleau A, Litoux P. Manifestations cardio-vasculaires associées à l'Interféron alpha 2 a *Ann Med Interne* 1991 ; 142 : 576-81.

5- Matsumori A, Matoba Y, Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation.* 1995 Nov 1 ; 92 (9) : 2519-25.

6- Shigeo M, Chisato H, Kenji O, and al. A case of chronic active hepatitis C presenting severe myocarditis during interferon-p therapy. *International Hepatology Communications* 6 (1996) 43-48.

7- Sonnenblick M, Rosiu A Cardiotoxicity of interferon: a review of 44 cases. *Chest* 1991 ; 99 : 557-61.

8- Teragawa H, Hondo T, Amano H,et al. Cardiogenic shock following recombinant alpha-2b interferon therapy for chronic hepatitis C. A case report. *Jpn Heart J.* 1996 Jan ; 37 (1) : 137-42.

© EDUCI - 2007

9- The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. *European Heart Journal* (2004) 25, 587-610.

10- Wisnieuski B, Denis J, Fischer D, Labayle D. Péricardite induite par l'Interféron alpha au cours d'une hépatite chronique C. *Gastro-enterol clin biol* 2004, 28, 315-16.

© EDUCI - 2007