

Cas grave de myocardite après vaccination anti-SRAS-CoV-2 chez une femme de 49 ans

Carla Vallejos Olmos MD, Sylvain Trahan MD, Antoine Rochon MD, Anique Ducharme MD MSc

■ Citation : CMAJ 2022 April 25;194:E581-4. doi : 10.1503/cmaj.211687-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211687

Une femme de 49 ans qui avait des antécédents d'hypothyroïdie et d'allergies médicamenteuses érythémogènes (à la pénicilline, à la mépéridine et aux sulfamides) a consulté aux urgences pour malaise thoracique et dyspnée croissante 6 jours après avoir reçu un vaccin anti-SRAS-CoV-2 mRNA-BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Pour sa première dose, 8 semaines auparavant, elle avait reçu un vaccin à vecteur adéno-viral AZD1222 ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca). Elle n'avait manifesté aucune réaction allergique aux vaccins par le passé, elle ne consommait pas de drogues à usage récréatif et n'avait pas contracté le SRAS-CoV-2.

Aux urgences, la patiente a d'abord semblé en détresse aiguë, mais son examen physique était normal. Les résultats de ses analyses sanguines sont présentés au tableau 1. Un test de réaction en chaîne par polymérase de dépistage du SRAS-CoV-2 était négatif. Son électrocardiogramme (ÉCG) a révélé une élévation diffuse de l'onde ST-T avec bloc de branche gauche partiel (figure 1); sa fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG) était normale à l'échocardiographie. La coronarographie effectuée environ 30 h après son arrivée a montré des coronaires normales.

Points clés

- La myocardite post-vaccination anti-SRAS-CoV-2 au moyen d'un vaccin à ARNm est rare, mais c'est une complication reconnue.
- La myocardite post-vaccination anti-SRAS-CoV-2 a tendance à être bénigne et affecte surtout les patients jeunes.
- Nous présentons un cas grave de myocardite chez une femme d'âge moyen qui a nécessité le recours à l'oxygénation extracorporelle par membrane et qui a semblé répondre à la corticothérapie.
- Malgré le risque d'une telle réaction indésirable grave, les avantages de la vaccination anti-SRAS-CoV-2 excèdent de loin les risques.

Un diagnostic provisoire de myopéricardite a été posé sur la base des signes d'atteinte myocardique à l'ÉCG, des taux légèrement élevés de troponine, de leucocytose, d'augmentation du taux de protéine C réactive (PCR) avec coronarographie normale. Moins de 24 h après son arrivée, la patiente a fait un arrêt cardiaque avec fibrillation ventriculaire; elle a été réanimée et transférée d'urgence à notre hôpital.

Tableau 1 : Analyses de laboratoire

Analyse	Jours suivant l'arrivée										Valeurs normales
	0	1	2	3	4	5	6	11	12	35	
Leucocytes ($\times 10^9/L$)	34,7	39,4	34,1	33,6	36,1	35,9	32,2	10,5	8,7	7,0	4,5–10,8
Éosinophiles $\times 10^9/L$	0,14	0,34	0,20	0,27	0,62	1,37	1,16	1,95	5,68	0,33	0,02–0,50
PCR hs, mg/L	137	153	161	132	84	30	38	34	28	1,65	0–3
Troponine T cardiaque hs, ng/L	7684	1891	1464	1190	860	1371	1321	2676	2614	103	0–14
NT-proBNP, ng/L	> 35 000	> 35 000	> 35 000	> 35 000	> 35 000	> 35 000	> 35 000	22 032	14 010	3204	5–249
Créatinine, $\mu\text{mol/L}$	129	200	182	160	108	96	105	370	259	104	55–95
ALT, U/L	1011	3803	4250	2712	1106	976	596	60	74	29	20–55
AST, U/L	4351	5982	4731	1030	S.O.	S.O.	S.O.	20	20	20	15–37
Bilirubine, $\mu\text{mol/L}$	14,9	14,8	20,0	45,0	58,0	52,0	45,0	14,0	12,4	7,7	< 17,0
FÉVG, %	25	–	–	–	–	40	–	–	–	48	> 50

Remarque : ALT = alanine aminotransférase, AST = aspartate aminotransférase, FÉVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche, NT-proBNP = fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B, PCR hs = protéine C réactive hautement sensible, S.O. = sans objet.

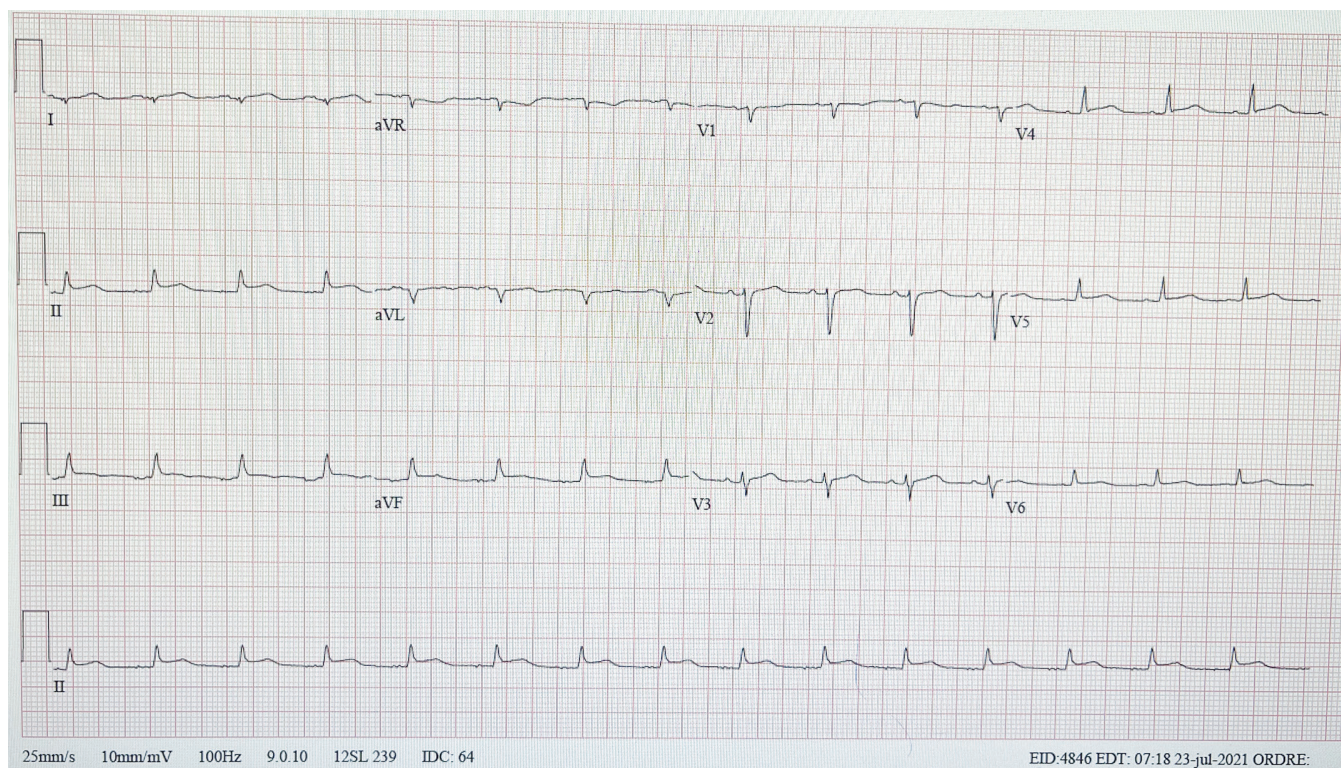


Figure 1 : Électrocardiogramme d'une femme de 49 ans atteinte de myocardite, montrant une élévation diffuse de l'onde ST-T avec bloc de branche gauche partiel.

La patiente semblait mal en point à son arrivée, elle montrait des signes de faible débit cardiaque et de congestion pulmonaire malgré des perfusions de noradrénaline et de milrinone. Sa température était à 36,8°C, sa fréquence cardiaque à 75 battements/min, sa tension artérielle à 100/60 mm Hg, sa saturation en oxygène était à 95 % à l'air ambiant et sa fréquence respiratoire à 28 respirations/min. Nous avons perçu un troisième bruit cardiaque, mais aucun souffle. La pression veineuse jugulaire était haute et le débit urinaire diminué (10 mL/h). Un ECG de contrôle a montré un grave dysfonctionnement biventriculaire, un net épaissement de la paroi cardiaque (évoquant un œdème) et un léger épanchement péricardique (annexe 1, vidéo 1, disponible en anglais au www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211687/tab-related-content). Malgré l'intensification du soutien par inotropes, l'état clinique de la patiente s'est détérioré; elle a présenté des arythmies et un autre arrêt cardiaque avec fibrillation ventriculaire. Nous l'avons intubée, nous lui avons administré de la méthylprednisolone intraveineuse (1000 mg/j pendant 3 jours) pour une possible myocardite auto-immune ou à cellules géantes, étant donné l'évolution fulminante. Nous avons commencé l'oxygénation extracorporelle par membrane (VA-ECMO) environ 48 h après son arrivée. Nous avons procédé à une biopsie endomyocardique du ventricule droit sous ECMO qui a montré des anomalies des cardiomyocytes avec infiltrats inflammatoires modérés composés de petits lymphocytes, macrophages et éosinophiles concordant avec un diagnostic de myocardite lymphocytaire riche en éosinophiles (figure 2). Nous n'avons pas observé de zones étendues de nécrose myocytaire, ni granulomes ni cellules géantes.

À l'hôpital, l'état de la patiente s'est compliqué d'une insuffisance rénale aiguë nécessitant un traitement de remplacement rénal, et d'une pneumonie associée à la ventilation mécanique. Un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) s'est révélé positif à l'égard des immunoglobulines G (IgG) anticorps anti-SRAS-CoV-2, mais négatif à l'égard des IgM, indiquant une vaccination antérieure mais l'absence d'infection aiguë. Plusieurs tests de réaction en chaîne par polymérase nasaux ont été négatifs à l'égard du SRAS-CoV-2. Un bilan auto-immun s'est aussi révélé négatif. Nous avons cessé l'ECMO au jour 5; l'épaississement de la paroi cardiaque de la patiente était rentré dans l'ordre et sa FÉVG s'était améliorée à 40% (annexe 2, vidéo 2, disponible en anglais au www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211687/tab-related-content). Nous avons extubé la patiente avec succès et procédé au sevrage des corticostéroïdes. Elle a toutefois présenté un érythème multiforme généralisé et une éosinophilie élevée ($5,68 \times 10^9/L$ [normale 0,02–0,50]). Nous avons donc repris la corticothérapie et l'érythème est rentré dans l'ordre en 24 h.

Nous avons transféré la patiente vers un centre de réadaptation 35 jours après sa consultation initiale aux urgences. Lors du transfert, elle prenait de la prednisone orale (15 mg/j) et son éosinophilie s'était normalisée.

Discussion

Notre patiente a présenté les caractéristiques typiques d'une myocardite immuno-allergique après avoir reçu un vaccin à ARNm pour sa deuxième vaccination contre le SRAS-CoV-2¹. Contrairement aux rapports précédents de myocardite, affectant surtout des hommes jeunes², notre patiente était une femme d'âge

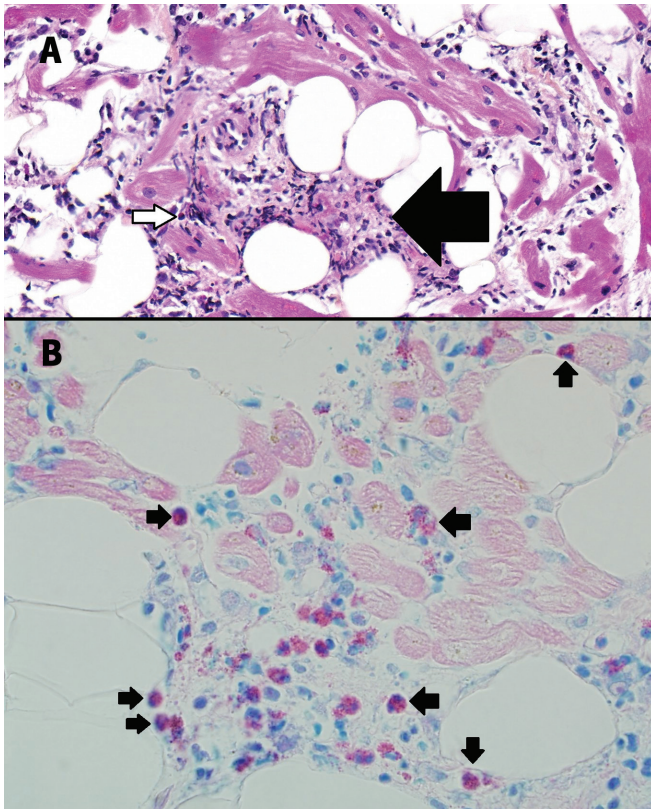


Figure 2 : Signes histopathologiques à la biopsie endomyocardique du ventricule droit de notre patiente, montrant une myocardite lymphocytaire riche en éosinophiles. Les spécimens ont été colorés au CD3, CD20, CD138, CD68, Giemsa, bleu de Prusse, rouge Congo et bleu alcian sulfaté. Le spécimen coloré au CD3 s'est révélé positif à l'égard des lymphocytes T, tandis que la coloration au CD68 a mis en lumière des macrophages. Les colorations au CD20 et CD138 n'ont révélé ni lymphocytes B ni plasmocytes. La coloration de Giemsa a montré des granules intracytoplasmiques rouges dans les éosinophiles. Les colorations au bleu de Prusse, au rouge Congo et au bleu alcian sulfaté étaient négatives pour la protéine amyloïde et la surcharge ferrique. (A) Atteinte des cardiomyocytes avec infiltrats inflammatoires modérés composés de petits lymphocytes, de macrophages (flèche) et d'éosinophiles (flèche blanche) (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine avec grossissement x 400). (B) Granules intracytoplasmiques rouges, indiquant de nombreux éosinophiles (flèches; coloration au Giemsa avec grossissement original x 400).

moyen qui a reçu 2 vaccins différents et qui a présenté un choc cardiogénique ayant nécessité le recours à l'ECMO.

Même si la myocardite se manifeste en général au cours de la semaine suivant un vaccin anti-SRAS-CoV-2 à ARNm³⁻¹⁰, des réactions immuno-allergiques cutanées localisées ont été décrites à l'intérieur d'un intervalle médian de 7 jours suivant la vaccination. Les rapports histopathologiques publiés de patients atteints de myocardite après une vaccination anti-SRAS-CoV-2 à ARNm sont peu nombreux. Dans les cas légers, des anomalies non spécifiques sans infiltrats évocateurs d'une inflammation active ont été observées à la biopsie endomyocardique; il se peut que le spécimen prélevé ait été négatif en raison de la répartition irrégulière des infiltrats^{3,9}. Chez 2 patients ayant fait un choc cardiogénique, l'histopathologie a montré une atteinte cardiomyocytaire multifocale avec infiltration mixte par des macrophages, des lymphocytes T, des éosinophiles et des lymphocytes B, pointant vers un mécanisme à médiation humo-

Encadré 1 : Critères diagnostiques du syndrome DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

- Le diagnostic est confirmé par la présence de 7 des critères suivants :
 - Érythème maculopapulaire apparaissant > 3 semaines après le début du médicament en cause
 - Persistance des symptômes cliniques 2 semaines après l'arrêt du médicament en cause
 - Fièvre > 38 °C
 - Anomalies hépatiques (alanine aminotransférase > 100 U/L)
 - Leucocytose > $11 \times 10^9/L$
 - Lymphocytose atypique > 5 %
 - Éosinophilie > $1,5 \times 10^9/L$
 - Lymphadénopathie
 - Réactivation du virus herpès humain de type 6

Adapté de Shiohara and Mizukawa¹⁴ par le biais de la licence de Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4.0).

rale¹¹. Comme notre patiente, et contrairement aux cas plus bénins, ces patients étaient d'âge moyen (une femme de 45 ans et un homme de 42 ans). Ils ont présenté des symptômes plus tardifs (10 j après la première dose chez l'une et 14 j après la deuxième dose chez l'autre) et avaient reçu uniquement des vaccins à ARNm. L'un de ces 2 patients s'est entièrement rétabli après 2 semaines de soutien inotropique et une corticothérapie, mais l'autre est décédé 3 jours après l'apparition des symptômes cliniques¹¹.

Étant donné le lien temporel entre les symptômes de notre patiente, l'administration du vaccin anti-SRAS-CoV-2 et les conclusions du rapport de pathologie, son état est probablement lié au vaccin¹². Son score à l'échelle de probabilité de réaction indésirable Naranjo était de 7 ([https://www.evidencio.com/models/show/661; annexe 3, disponible en anglais au www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211687/tab-related-content](https://www.evidencio.com/models/show/661;annexe%203,%20disponible%20en%20anglais%20au%20www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211687/tab-related-content)), ce qui laisse croire à une réaction médicamenteuse probable (score 5-8).

Les anomalies à la biopsie endomyocardique concordent avec un diagnostic de myocardite immuno-allergique, même si on aurait pu s'attendre à plus de nécrose dans un cas aussi fulminant. Cette absence de nécrose pourrait entre autre s'expliquer par la brièveté de l'intervalle entre le choc cardiogénique et la biopsie (< 12 h) faisant en sorte que la nécrose myocardique ne s'était pas encore installée; par un spécimen inadéquat en raison de l'atteinte myocardique diffuse observée à l'IRM cardiaque effectuée plus tardivement; ou, moins probablement, par une réponse extrêmement rapide à la corticothérapie à forte dose¹³. La myocardite immuno-allergique fulminante peut être une manifestation rapidement mortelle du syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), qui peut survenir après l'administration de tout médicament, y compris de vaccins¹³. L'éosinophilie périphérique et l'érythème cutané à l'arrivée sont typiques, mais l'atteinte cardiaque est plus rare; lorsqu'elle survient, on observe une nécrose myocytaire et des infiltrats éosinophiliques à la biopsie endomyocardique et le traitement repose sur une immunosuppression énergique¹³. Même si notre patiente n'a pas manifesté initialement toutes les caractéristiques typiques du syndrome DRESS (encadré 1), le lien temporel entre le

déclenchement de ses symptômes, la vaccination anti-SRAS-CoV-2 à ARNm et la myocardite lymphocytaire riche en éosinophiles évoque un mécanisme autoréactif lié aux lymphocytes T antimyocarde, possiblement attribuable à l'expression accrue de l'auto-anticorps cardiaque spécifique à l'antigène leucocytaire humain après une vaccination chez des patients génétiquement prédisposés¹³.

Même si le rôle de la corticothérapie dans la myocardite aiguë ne fait pas l'unanimité, elle est à envisager chez les patients qui présentent un tableau fulminant ou lorsqu'on soupçonne une myocardite immuno-allergique¹³. La corticothérapie a semblé efficace chez notre patiente et dans un autre cas récemment publié¹¹; selon la situation, le sevrage de la corticothérapie pourrait être très graduel.

Les rapports précédents n'ont pas fait état des vaccins reçus par les patients, mais la plupart des cas sont survenus quelques jours après une seconde dose de vaccin anti-SRAS-CoV-2 à ARNm. On ignore si l'utilisation d'un vaccin à adénovirus pour la première dose, suivie d'un vaccin à ARNm pour la seconde dose a joué un rôle dans le tableau fulminant de notre patiente en déclenchant une réponse immunitaire plus forte, mais la surveillance est de mise étant donné que de nombreux pays ont adopté ce type de schéma, dont le Royaume-Uni et les États-Unis (pour le vaccin à adénovirus de Johnson & Johnson). Selon les données d'observation, ce schéma offre un bon profil d'innocuité et procure une immunité humorale et cellulaire plus robuste que le schéma vaccinal homologue à ARNm¹⁵, mais il s'accompagne aussi d'un taux plus élevé d'effets indésirables courants, possiblement par le biais d'une synergie. En terminant, il est possible que notre patiente ait présenté une réaction systémique excessive des suites de l'interaction entre l'activation de la cascade pro-inflammatoire et des mécanismes immunitaires (réaction d'hypersensibilité de type IV) induite par la vaccination hétérologue et une prédisposition génétique¹⁶.

La myocardite fulminante consécutive à une infection au SRAS-CoV-2 est un phénomène très rare et l'efficacité remarquable des vaccins à prévenir les cas graves de COVID-19 signifie que les avantages en surclassent nettement les risques.

Références

1. Myocarditis and pericarditis after mRNA COVID-19 vaccination. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; updated 2021 Nov. 12. Accessible ici : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html> (consulté le 29 juill. 2021).
2. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 [communiqué de presse]. Government of Israel Ministry of Health; June 2 2021. Accessed July 29, 2021. Accessible ici : <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03> (consulté le 29 juill. 2021).
3. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiol* 2021;6:1202-6.
4. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA* 2021;326:1210-2.
5. Shay DK, Shimabukuro TT, DeStefano F. Myocarditis occurring after immunization with mRNA-based COVID-19 vaccines. *JAMA Cardiol* 2021;6:1115-7.
6. Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, et al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine* 2021;39:3790-3.
7. Larson KF, Ammirati E, Adler ED, et al. Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. *Circulation* 2021;144:506-8.
8. Ammirati E, Cavalotti C, Milazzo A, et al. Temporal relation between second dose BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and cardiac involvement in a patient with previous SARS-COV-2 infection. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021;34:100774.
9. Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN, et al. Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. *Circulation* 2021;144:502-5.

10. Muthukumar A, Narasimhan M, Li Q-Z, et al. In-depth evaluation of a case of presumed myocarditis after the second dose of COVID-19 mRNA vaccine. *Circulation* 2021;144:487-98.
11. Verma AK, Lavine KJ, Lin C-Y. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination. *N Engl J Med* 2021;385:1332-4.
12. Luk A, Clarke B, Dahdah N, et al. Myocarditis and pericarditis after COVID-19 mRNA vaccination: practical considerations for care providers. *Can J Cardiol* 2021;37:1629-34.
13. Hang W, Chen C, Seubert JM, et al. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:287.
14. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019. *Allergol Int* 2019;68:301-8.
15. Deming ME, Lyke KE. A 'mix and match' approach to SARS-CoV-2 vaccination. *Nat Med* 2021;27:1510-1.
16. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev* 2020;19:102524.

Intérêts concurrents : Aucun intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement de la patiente.

Affiliations : Département de médecine (Vallejos Olmos, Ducharme), Institut de cardiologie de Montréal, Montréal, Qc; Département d'anatomopathologie (Trahan), Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec, Québec, Qc; Département d'anesthésiologie (Rochon), Institut de cardiologie de Montréal, Montréal, Qc.

Collaborateurs : Tous les auteurs ont contribué à la conception du travail, ont rédigé l'ébauche du manuscrit, en ont révisé de façon critique le contenu intellectuel important; ils ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attributions (CC BY-NC-ND 4.0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>.

Correspondance : Anique Ducharme, anique.ducharme@umontreal.ca



Des vidéos de l'échocardiographie transœsophagienne peropératoire chez une patiente de 49 ans atteinte de myocardite sont accessibles en anglais à l'annexe 1 et à l'annexe 2, ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211687/tab-related-content.

La section « Études de cas » présente de brefs rapports de cas à partir desquels des leçons claires et pratiques peuvent être tirées. Les rapports portant sur des cas typiques de problèmes importants, mais rares ou sur des cas atypiques importants de problèmes courants sont privilégiés. Chaque article commence par la présentation du cas (500 mots maximum), laquelle est suivie d'une discussion sur l'affection sous-jacente (1000 mots maximum). La soumission d'éléments visuels (p. ex., tableaux des diagnostics différentiels, des caractéristiques cliniques ou de la méthode diagnostique) est encouragée. Le consentement des patients doit impérativement être obtenu pour la publication de leur cas. Renseignements destinés aux auteurs : www.cmaj.ca.