

Toxicités cardiovasculaires des thérapeutiques ciblées

P. Bailly

Pôle REUNNIRH

Service Pr Filiaire

Cardiotoxicité

- **La philosophie actuelle** de la chimiothérapie, un traitement agressif en accord avec les différents protocoles. (Ratio bénéfice / risque). **Traitement cytotoxique puis cytostatique.**
- **Incidence des effets indésirables augmentent**
 - Survie plus longue
 - Patients plus âgés
 - Traitement oncologique à long terme
 - Inhibiteurs de signaux ciblent également les cellules normales
- **Les oncologues ont accepté le principe** de l'absence de nécessité d'une surveillance cardiologique (Consensus d'Oncologie Recommandations de Saint Paul de Vence; Springer 2008).
- **Maladies cardiovasculaires**
 - 29% de mortalité en France : 32% chez la femme, 26% chez l'homme après les cancers (34.5%) (Registre 2008)
- **La définition de la cardiotoxicité**
l'aspect inacceptable, la limite?

Cardiotoxicité

- Un peu de physiologie du cœur et de l'endothélium
- Prévalence et évolution des pathologies cardiovasculaires dans la population générale. Prévalence en oncologie?
- Cardiotoxicité
 - Dysfonction Ventriculaire
 - Coronaires
 - HTA
 - Thromboses

Prologue ou aspect fondamental cardiovasculaire

- **Les myocytes**

Minorité des cellules 25%, mais 70% du volume et 90% du poids de l'organe.

Un nombre stable à la naissance.

Couplage-contact de dix myocytes
(gaps junctions, les connexines)

- **Les fibroblastes**

Cellules du tissu de soutien (grand potentiel de mitose). 65% des cellules, 25% du volume et 8% de la masse.

La contribution des non-myocytes: les fibroblastes à conduire et moduler l'excitabilité mais surtout à générer la matrice extracellulaire .(propriétés mécaniques et isolantes).

Prologue ou aspect fondamental cardiovasculaire

- **Couplage** des différentes cellules grâce à la matrice extra-cellulaire.

Ancrage mécanique

- Les Intégrines

- La membrane basale

 - la lamina basale (collagène de type IV)

 - la lamina fibroréticulaire (type III)

- Substance fondamentale amorphe (acide hyaluronique, proteoglycanes, laminine, fibronectine) et 98% d'eau.

- Les fibres ; Collagène type I et III (Ehlers Danlos), Elastine (Marfan), Réticulées (Crohn)

Elle permet

- L'alignement des cellules déterminé par les contraintes mécaniques

- L'adhésion des cellules

Prologue ou aspect fondamental cardiovasculaire

- **Vascularisation, cellules endothéliales** et les composantes nerveuses.
 - délimitation et étanchéité de la lumière vasculaire
 - hémostase et contrôle de la coagulation (thromborésistance par électronégativité de surface, production du tPA, NO, prostacyclines)
 - contrôle de la vasomotricité locale (NO et endothéline) et de la croissance vasculaire (angiogénèse) limitation physiologique des pro-oncogènes et de la synthèse protéique.
 - Récepteurs (de l'angiotensine, statines) et enzymes de conversion

Prologue ou aspect fondamental cardiovasculaire

- **Remodelage du cœur** (deux aspects)

La géométrie et la structure.

-La géométrie (Echo-doppler cardiaque)

Adéquation entre épaisseur et volume

Hypertrophie, dilatation

L'idée sous-jacente est d'explorer **la fonction diastolique** (compliance et relaxation) et **la fonction systolique** (FE).

-La structure, l'architecture

Les myocytes.(hypertrophiés, atrophiques..)(Apoptose, diminution du métabolisme de l'ATP).

La matrice avec pour protéine principale le collagène (déséquilibre collagène I/III, dans les connexines)

Prolifération des fibroblastes, infiltration inflammatoire

Le cardiologue pour l'instant n'apprécie pas ces lésions par des méthodes simples. Leurs connaissances permettraient la prévention et l'appréciation de la réversibilité.

Le risque évolutif de la pathologie cardiaque et vasculaire. Pathologie coronaire.

- Le terrain (âge moyen 68+/-10ans)
 - 20% à 30% d'artériopathie périphérique
 - Risque d'AVC 5%/an.
 - Le problème du diabète (25%) et comorbidité (9.5% BPCO) et HTA (35-40%)
- L'évolution , une prise en charge invasive
 - Gestes endovasculaires 62% (antiagrégants)
 - Pontage coronaire 25%
 - Mais 19% symptomatique (1 crise /mois)

	Recul une année	Recul à cinq ans
Décès / Infarctus	7% (3-4%)	13% (8%)
Thrombose de stent	2-3%	2%
TRV	10%	15-30%

Dysfonction cardiaque

- **La définition de la dysfonction cardiaque**
 - Diastolique (compliance et relaxation)
 - Systolique (Inotropisme, FE)
- **Le risque évolutif**

30% des patients ont un risque de mort subite sur trouble du rythme.

Stratification du risque (score HFSS)

- Fréquence cardiaque, PAmoy, FE, pic VO₂, QRS large, Natrémie, cardiopathie ischémique.
- VO₂ max inférieure à 14ml/Kg/mn (4 METS-50W)
- BNP, Pro BNP, Troponine Ic** et la CRP.
- L'hémoglobine, la créatinine

Survie à un an

Bas risque 82%, intermédiaire 62%, haut 42%.

Le risque évolutif de la pathologie cardiaque et Vasculaire.

- **Artériopathie**

- Carotidienne.

- 25% d'atteinte coronaire, 1% An.Aorte,
10% artériopathie périphérique.

- Artériopathie périphérique.

- Prévalence de l'atteinte carotide 30%, (2% AVC/an)

- Mortalité 2%, IDM 3% par année.

- Séries chirurgicales.

- 29% d'atteinte de l'IVA ou de tri tronculaire.

- A distance recul à 4 ans

- 30% d'événements cardiovasculaires majeurs.

- **HTA**

- Prévalence de 30% à partir de 35 ans, et de 60 à 70% à l'âge de 70 ans.

- 50% méconnue, entre 23 et 36% contrôlée par le traitement.

Prévalence cardiovasculaire des sujets en chimiothérapie

- **Schmidinger (J clin oncol 2008,26:5204)**
 - Sunitinib et sorafenib
 - Age moyen 66 ans (86 patients)
 - Prévalence globale 9.3%**
 - Infarctus 5.8%
 - Dysfonction ventriculaire 7%
 - Troubles du rythme 3.5%
 - HTA 48.8% non contrôlée 3.5%
 - Facteurs de risque Diabète 22%,
Dyslipidémie 27%-13%
- **Événements cardiovasculaires 34%**
(angor,dyspnée,anomalies de l'ECG, altération de la fonction VG)

Cardiotoxicité

Dysfonction ventriculaire gauche

Les classiques

- **Anthracyclines**
 - Aigue 1%, Progressive sur la première année 2 à 5%.
 - Chronique, le problème des doses cumulées (de 4%,15% et plus de 30% pour les doses de 400, 550 et 700 mg/m²).
- **Agents Alkylants (cyclophosphamide,clofarabine)**
 - Aigue (1 à 10 jours), myopéricardite de 7 à 28%
 - Fonction de la dose (>150mg/Kg et 1.5g/m²/j, >12.5g/m²)
- **Antimétaboliques**
 - Clofarabine (leucémie de l'enfant) 27%.
- **Agents Antimicrotubules**
 - Docetaxel 2 à 8%

Facteurs de risque; Radiothérapie, âges extrêmes, le sexe féminin, cardiopathie ischémique ou HTA.

Cardiotoxicité

Dysfonction ventriculaire gauche

- **Anti HER2**
 - Trastuzumab (Herceptin®) 4% d'IC,**
Mais fonction du schéma thérapeutique
si association avec paclitaxel (7%) et anthracyclines plus
cyclophosphamide (28%)
de 3 à 18% de dysfonction myocardique
 - Lapatinib (Tyverb ®) profil d'effets indésirables moindre**
- **Inhibiteurs de l'angiogénèse Anticorps monoclonaux**
 - Bevacizumab (Avastin ®) 2%,(par le biais de l'HTA)**
- **Molécules inhibant les tyrosines kinases (cible le récepteur VEGF)**
 - Sunitinib (Sutent ®) (8% à 15%) délai minimum 21j**
(pathologie coronaire).
 - Sorafénib (Nexavar ®) ?**

Cardiotoxicité

Dysfonction ventriculaire gauche

- **Inhibiteurs de la protéine de fusion BCR-ABL**

- Dasatinib (Sprycel @) 2%

- Imatinib (Glyvec @)

- Nilotinib (Tasigna @)

- Pas de données fiables dans la littérature

- **Tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase**

- Tamoxifène** abaisse l'incidence de la mortalité cardiaque

- les Inhibiteurs de l'aromatase** probablement aucun effet

Cardiotoxicité

Conduite clinique dans la dysfonction VG

- **Avant traitement**
L'anamnèse, le status clinique, l'ECG
Pas de facteur de risque contrôle à 3 mois
Si facteur de risque;
Evaluation cardiologique : Echodoppler cardiaque, Troponin Ic, Natriuretic peptides (proBNP, BNP) éventuellement FE isotopique.
Contrôles Le premier à 4 – 6 semaines.
 - Patient **stable** tous les trois mois
 - Patient **symptomatique** contrôle cardiologique
- **Stable** mais **Dysfonction cardiaque** **Asymptomatique**
1: Baisse de la FE de moins de 20%
Biomarqueurs poursuite du traitement oncologique si stable d'autant que FE supérieure à 40%.
Traitement préventif de l'IC
Contrôle 2 à 4 semaines

Cardiotoxicité

Dysfonction ventriculaire gauche

- **Stable Dysfonction cardiaque asymptomatique**
2: Diminution de la FE sup à 20% ou FE inférieure à 40%.
Suspension provisoire du traitement oncologique
Traitement « Préventif » de l'IC
IEC (enalapril) et ARAll (valsartan) bêtabloquant (carvedilol)
Contrôle cardiologique et par biomarqueurs (BNP proBNP, troponine Ic) toutes les 2 à 4 semaines.
- **Dysfonction cardiaque symptomatique**
- Traitement de L'IC et **suspension provisoire** du traitement oncologique.
La réversibilité immédiate, pas de franche progression sur le long terme pour le Trastuzumab (récupération 6 semaines et pic de dysfonction à 9 mois)

Cardiotoxicité

Pathologie coronaire

- **Antimétaboliques**
 - 5 Fluorouracil (J2-J5) (2 à 8%)
Douleur thoracique, ECG (ischémie 68%), 43% élévation enzymatique, Mortalité 2.2-13%.
Facteurs associés: Radiothérapie, pathologie cardiaque, chimio
 - Capecitabine 5.5% (3-9%) 3h à 4J. ECG (lésion sous-épic), pas de mouvement enzymatique, aucun facteur prédictif.
- **Agents Antimicrotubules**
 - Paclitaxel (Taxol ®) 5% de J1 à J15 (0.5% infarctus)
Pathologie cardiaque= facteur de risque (HTA...)
 - Docetaxel 1.7%
- **Inhibiteurs de l'angiogénèse**
 - Bevacizumab (Avastin ®) 1,5 à 1.8% délai tout au long du traitement (médiane 3 mois) mais indépendant de la dose cumulée (age>65 ans, antécédents de pathologie athéromateuse)

Cardiotoxicité

Pathologie coronaire

- **Molécules inhibant les tyrosines kinases agissant en aval des récepteurs**
 - Erlotinib** 2.3% (association avec gemcitabine)
 - Sorafenib** (Nexavar ®) 3%
- **Physiopathologie**
 - 5-FU** Thrombose et vasospasme (rôle de l'endothéline?), accumulation de citrate, réaction autoimmune, interaction avec le système de coagulation et toxicité directe sur le myocarde.
 - Bevacizumab** dysfonction endothéliale

Cardiotoxicité

Pathologie coronaire Conduite pratique

- **Avant traitement**
 - L'anamnèse, le status clinique, l'ECG
 - Si facteur de risque Consultation cardiologique et explorations (scintigraphie d'effort et dipyridamol, coronarographie)
- **Traitement**
 - Coronarographie (stent nu, angioplastie). Pas de stent Actif
 - Anticoagulant, antiagrégants, bêtabloquants, IEC donc traitement classique
 - Si thrombopénie aspirine 75mg/j
 - Ne pas utiliser Vérapamil ou Diltiazem avec Sunitinib et Sorafénib

Cardiotoxicité

HTA

- **Bevacizumab** (Avastin ®) (4 -35%) 11-18%
 - Dose dépendante, survenue tout au long du traitement.
 - Incident (encéphalopathie hypertensive, hémorragie cérébrale..1.7% arrêt du traitement)
- **Sorafenib** (Nexavar ®)
 - (17 -43%) en moyenne 23%
- **Sunitinib** (Sutent ®)
 - sous-estimée (5-25%) 5%
 - (>150/100 mmHg, 47% et 17% sévère dans les 4 semaines)

Cardiotoxicité

HTA

- **Physiopathologie** diminution de la production de NO
- **Diagnostic** PA \geq 140/90 mmHg
 - Trois objectifs**
 - Identifier la cause de l'HTA
 - Evaluation du retentissement (cardiaque, rein, FO, neuro....)
 - Apprécier la morbidité (le pronostique) pour le choix thérapeutique
- **Traitement** IEC, ARAll, Béta-bloquants, Alpha bloquant. (pas d'anticalcique type diltiazem et vérapamil avec Sorafenib, préférer amlodipine ou nifedipine)
- **Une question** ; l'HTA est-elle un marqueur de l'efficacité thérapeutique?

Pathologie thromboembolique

- **Les inhibiteurs de l'angiogenèse**
 - Bévacizumab (Avastin ®)
 - Thromboembolies artérielles (11%)
 - Veineuses (12%)
 - Sorafénib et Sunitinib (4%)

Pas d'argument actuel pour un traitement prophylactique (antiagrégants plaquettaires ou anticoagulant)

Le rôle sur la circulation coronaire ou son adaptation est inconnu.

- **Tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase**
- Le dosage des D-Dimères

Cardiotoxicité

Troubles du rythme

Prévalence de 5.5% à partir de 55 ans

- **Troubles rythmiques supraventriculaires 18%**
 - Adrénnergie, troubles métaboliques et de l'hydratation, **inflammation** (CRP).
 - Ifosfamide, melphalan, cisplatine, docetaxel, 5FU, etoposide, corticoïdes.
- Ne pas chercher à les réduire.
 - Ralentir la fréquence cardiaque. (Bétabloquant, amiodarone, anticalcique)
 - Traitement anticoagulant
 - Surveillance de la tolérance (clinique, ECG et échodoppler cardiaque)

Cardiotoxicité

- **Bradycardie (fréquence < 60/mn) et bloc auriculo-ventriculaire**
 - Tolérance clinique (repos et effort)
 - Paclitaxel (Taxol ®) (libération d'histamine) 1 -35% (ECG de base, Holter si besoin, antihistaminique)
 - Thalidomide 5-55% (effet sédatif central, activation du parasympathique). Dosage, diminution des posologies
- **Si besoin mise en place d'un stimulateur cardiaque.**

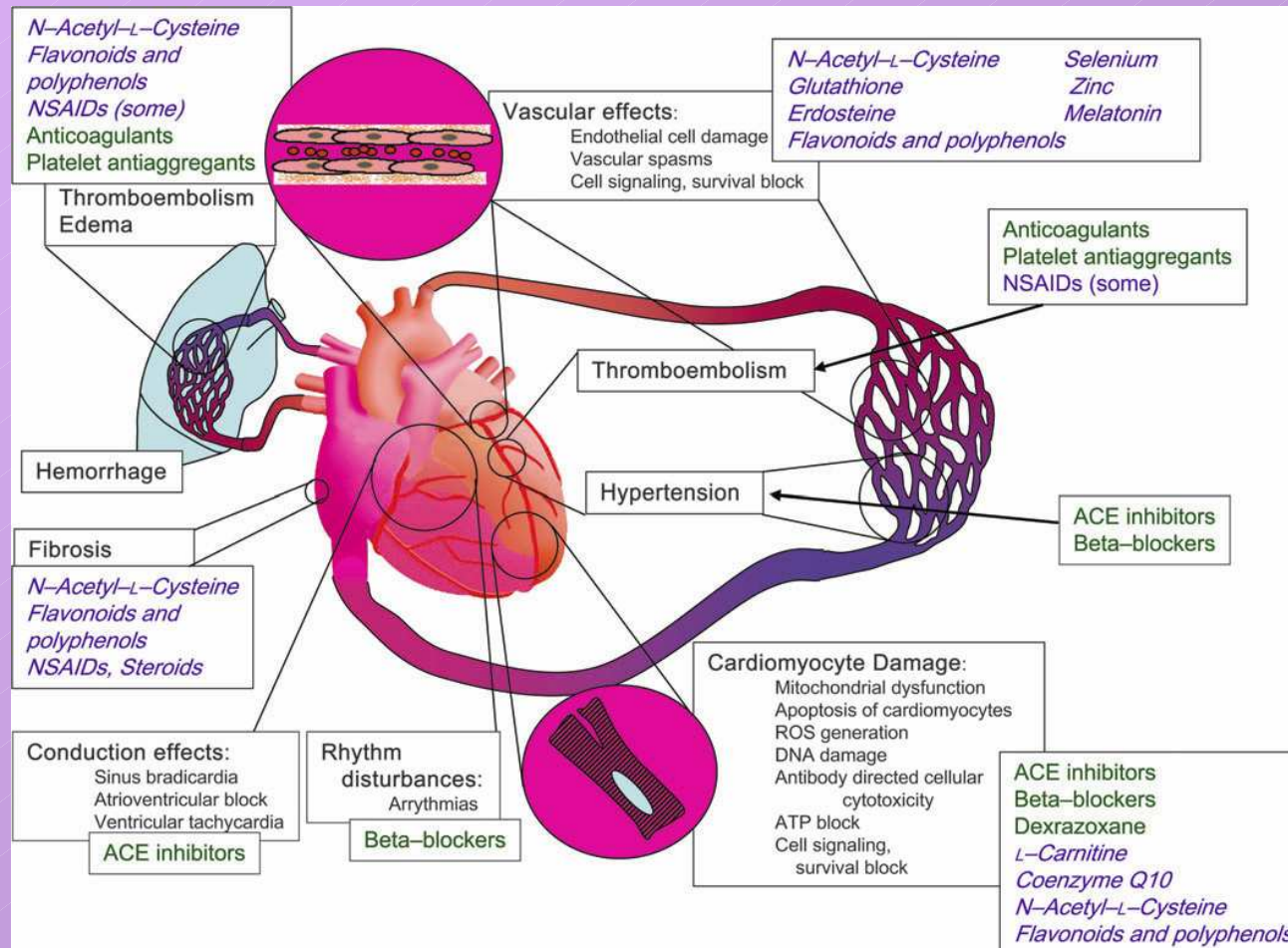
Cardiotoxicité

Troubles du rythme

- **QT** QTc normal ≤ 440 ms, pathologique si > 500 ms
 - Surveillance si augmentation du QT > 60 ms
 - Déséquilibre hydroélectrolytique induit (nausée..)
 - Correction Mg^{++} , Ca^{++} , K^+
 - Risque FA, torsade de pointe, FV
 - Chimio: Arsenic trioxide (40%),
**tyrosine kinase inhibiteur (lapatinib 16%,
Nilotinib 5%, Vorinostat 6%)**
 - Mécanisme inconnu
 - Ajuster la posologie, correction K^+ et Mg^{++}
- Informez le patient**

Cardiotoxicité

Prevention médicamenteuse



Cardiotoxicité

Prevention médicamenteuse

- Dexrazoxane (chelateur EDTA)
- **Statines**
- *N*-acetyl- L -cysteine (NAC)
- Gingko biloba, polyphenols, L –Carnitine
- NAC, deguelin, xanthohumol, triterpenoids (facteur kB)
concept de protection; les molécules forcent les
cellules endothéliales à rester quiescente
- **Aspirine**
- **IEC et ARA2**

Cardiotoxicité

Les problèmes non-résolus

- Endocardite non infectieuse
- Les péricardites (ou myopéricardites ?)
- Enfin actuellement aucun consensus de surveillance cardiovasculaire.
- Références
 - Albini J Nati cancer Inst 2010;102:14-25
 - Yeh JACC 2009;53:24:2231-47
 - Schimdinger 2008;26:5204-5212
 - Young MedscapeCME oncology 2010
 - Bulletin du cancer 2004,91;3:166-173