

## Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

# Cardiomyopathies et thérapeutiques anticancéreuses

**RÉSUMÉ :** La prolongation de la survie des patients en cancérologie, grâce à des molécules innovantes, a fait apparaître des toxicités cardiovasculaires multiples et polymorphes. Chacune de ces molécules présente un spectre de toxicité cardiovasculaire différent, souvent inconnu ou négligé lors des premières études de tolérance, et n'apparaissant qu'une fois commercialisée. Le rôle du cardiologue est alors primordial, bien entendu afin de diagnostiquer ces atteintes et de suivre les patients traités, mais aussi pour alerter ses collègues cancérologues en cas de survenue d'un événement cardiaque chez un patient en cours de traitement carcinologique ou traité récemment.

À court terme, la mise en place de centres de référence semble indispensable à une prise en charge spécialisée et structurée des cardiotoxicités, concomitamment à la création d'une sous-spécialité cardiologique : la cardio-oncologie.

Par ailleurs, ces toxicités ouvrent un champ passionnant à une recherche translationnelle visant à élucider les mécanismes qui participent à l'initiation de ces atteintes cardiovasculaires et à en identifier les cibles moléculaires.



**Ch. GUENANCIA**  
Service de Cardiologie, CHU Dijon  
EA PEC2, UFR Sciences de Santé, UBFC.

### Cardiotoxicité des anthracyclines et du trastuzumab

La complication cardiaque la plus sévère des thérapies anticancéreuses est l'insuffisance cardiaque congestive. Un récent consensus d'experts européens et américains a notamment permis de préciser et de classer les dysfonctions cardiaques associées aux thérapies anti-cancéreuses (*Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction*: CTRCD) [1]. Est désormais considérée comme CTRCD une chute de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de plus de 10 points pour aboutir à une FEVG inférieure au seuil de 53 % qui doit être confirmée par d'autres modalités d'imagerie (IRM, scintigraphie). De plus, une nouvelle mesure doit être effectuée 2 à 3 semaines après le diagnostic de CTRCD, afin de déterminer si la réduction

de la FEVG est associée à des signes cliniques d'insuffisance cardiaque (symptomatique) (IC) et de vérifier son caractère réversible (ou non).

Deux types de cardiotoxicité sont différenciés :

- **Type I : lésions dose-dépendantes et irréversibles, avec pour chefs de file les anthracyclines**

La cardiotoxicité chronique aux **anthracyclines** se manifeste généralement dans l'année suivant le début du traitement bien que, dans certains cas, son diagnostic ne soit porté que 10 à 20 ans après leur administration. On estime que cette cardiotoxicité tardive concerne entre 1,6 et 5 % des patients exposés. Elle conduit à une dysfonction ventriculaire gauche souvent sévère et à l'apparition d'une

## Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

insuffisance cardiaque congestive. Chez l'adulte, elle prend la forme d'une cardiomyopathie dilatée alors que chez l'enfant elle conduit plutôt à une cardiomyopathie restrictive.

Cette cardiotoxicité est dose-dépendante mais il existe aussi une susceptibilité individuelle. Les principaux facteurs de risque de la cardiomyopathie aux anthracyclines sont des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'obésité [2], l'association à une radiothérapie médiastinale, à d'autres chimiothérapies ou immunothérapies, les âges extrêmes de la vie et le sexe féminin [3].

### ● Type II : lésions indépendantes de la dose, éventuellement réversibles, avec comme principal exemple le *trastuzumab*

Le *trastuzumab* est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'oncogène HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*). Lors des études précliniques initiales et au cours des premières études cliniques chez l'homme, aucun événement cardiaque n'avait été rapporté. Or, il est apparu par la suite que cette molécule pouvait induire une cardiopathie toxique [3]. Celle-ci est retrouvée chez 1 à 7 % des patientes recevant une monothérapie par *trastuzumab*, chez 2 à 13 % des patientes traitées par une association *paclitaxel-trastuzumab* et chez plus de 27 % des patientes traitées par une association *anthracycline-cyclophosphamide-trastuzumab*.

Hormis l'association aux anthracyclines, un âge supérieur à 50 ans, une FEVG inférieure à 50 %, l'obésité et des antécédents cardiovasculaires constituent des facteurs de risque de développement d'une myocardiopathie au *trastuzumab* [2]. Par ailleurs, la reprise du *trastuzumab* après la récupération d'une fonction contractile normale n'induit pas forcément une nouvelle dégradation de la fonction

ventriculaire et l'apparition d'un tableau clinique d'insuffisance cardiaque.

### Approches thérapeutiques de la cardiotoxicité

Les cardiopathies induites par les anthracyclines ont longtemps été considérées comme réfractaires aux traitements conventionnels de l'insuffisance cardiaque. Deux stratégies thérapeutiques ont été proposées récemment :

- Un traitement cardioprotecteur **préventif**, instauré chez tous les patients concomitamment à la chimiothérapie :
  - OVERCOME, essai randomisé contrôlé sur 90 patients traités par anthracyclines pour une hémopathie maligne, a montré qu'un traitement préventif par *carvédilol* et *énalapril* était associé à une moindre altération de la FEVG et à une diminution du critère composite décès et insuffisance cardiaque [4] ;
  - PRADA, essai randomisé contrôlé sur 130 femmes traitées pour un cancer du sein (anthracyclines ± *trastuzumab*), suggère que seul le traitement par *candésartan* (et pas le *métoprolol*) protège celles-ci de l'altération de la FEVG induite par ces chimiothérapies [5].

- D'autres auteurs ont testé une approche thérapeutique une fois la dysfonction ventriculaire gauche avérée. *Cardinale et al.* ont ainsi démontré l'intérêt d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par bêtabloquants en cas de dysfonction ventriculaire gauche aux anthracyclines (FEVG < 45 %). En effet, le suivi échocardiographique retrouvait une récupération partielle ou totale de la fonction ventriculaire gauche chez plus de la moitié des patients [6]. À noter que le moment de l'initiation des thérapies cardioprotectrices est crucial : si celles-ci étaient débutées plus de 6 mois après l'apparition de la cardiotoxicité, aucune récupération complète de la FEVG n'était observée, contre 64 % si le traitement était instauré dans les 2 mois suivant le diagnostic de cardiotoxicité.

### Consensus d'experts de l'ESC 2016

Récemment paraissait le premier "*position paper*" de la Task Force anticancéreuse et cardiotoxicité de l'ESC [7]. Pour la première fois, l'usage du *strain* global longitudinal apparaît comme critère de cardiotoxicité infraclinique (réduction relative > 15 % de celui-ci par rapport à l'examen initial). Cependant, aucune stratégie n'est proposée en cas d'altération isolée du *strain* global longitudinal asymptomatique.

Sur le plan thérapeutique, aucune recommandation n'est faite au sujet d'un traitement préventif de la cardiotoxicité malgré les données de PRADA et OUTCOME, du fait de limites méthodologiques et du faible nombre de patients inclus, mais aussi au regard des données de l'essai randomisé MANTICORE-101 ne montrant pas de bénéfice à un traitement préventif par *bisoprolol* et du *périndopril* chez les patientes traitées par *trastuzumab* [8].

En revanche, le dosage de la troponine permettrait notamment d'identifier les patients les plus à risque de cardiotoxicité et donc les plus à même de bénéficier de l'introduction d'IEC, comme démontré dans les travaux de *Cardinale et al.* [9]. En ce sens, l'ESC rejoint le consensus d'experts commun aux sociétés américaine d'échocardiographie et européenne d'imagerie cardiovasculaire de 2014 qui proposait des schémas de suivi cardiologique en fonction des chimiothérapies et des biomarqueurs permettant de systématiser et homogénéiser le suivi des patients (*fig. 1 et 2*).

Enfin, la question de l'arrêt des anthracyclines n'est pas résolue non plus : il est recommandé de référer le patient avec dysfonction VG symptomatique à un service spécialisé en cardio-oncologie afin d'évaluer le bénéfice-risque de cet arrêt en concertation avec l'oncologue et de ne reprendre les chimiothérapies suspendues que sous couverture d'un

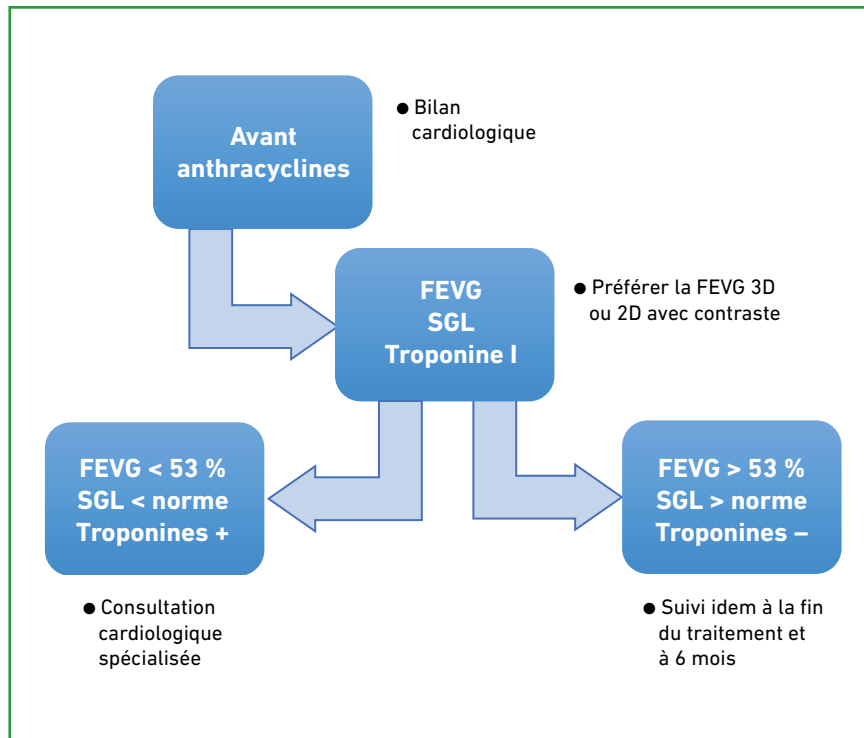


Fig. 1 : FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; SGL : strain global longitudinal. Adaptée de [1].

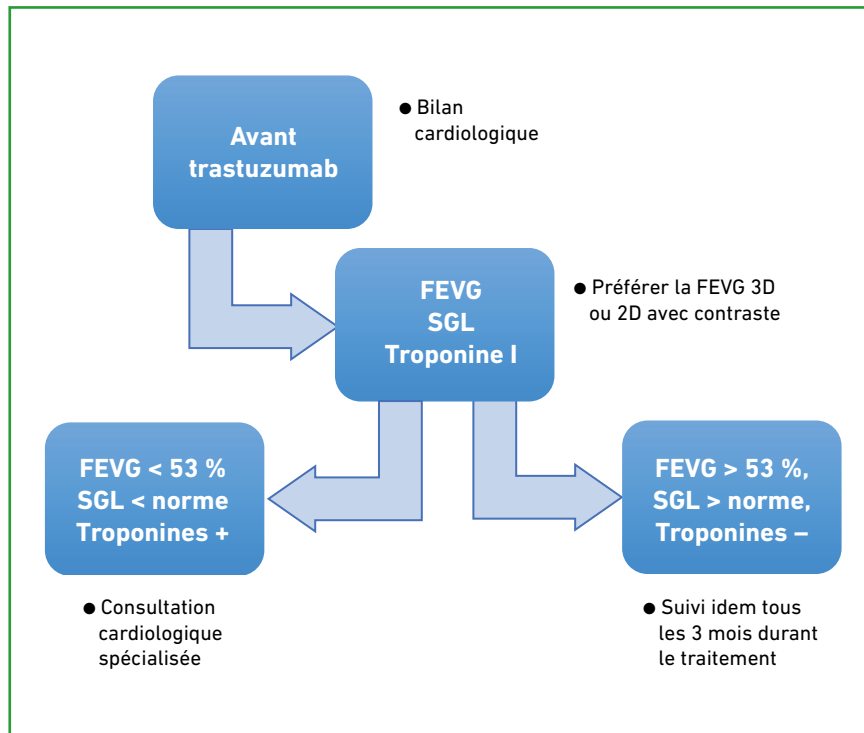


Fig. 2 : FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; SGL : strain global longitudinal. Adaptée de [1].

traitement cardioprotecteur par IEC et bêtabloquants.

En ce qui concerne le trastuzumab, ce consensus d'experts cite celui du *National Research Institute* : si la FEVG baisse sous 45 % ou de plus de 10 points de FEVG en partant d'une valeur de base entre 45 et 49 %, le trastuzumab doit être interrompu et un IEC/ARA II doit être débuté. Le trastuzumab peut être repris si la FEVG dépasse 49 % au suivi. Si la FEVG diminue en dessous de 50 % mais reste au-dessus de 44 %, le trastuzumab peut être poursuivi et un traitement par IEC/ARA II doit être instauré, avec une surveillance rapprochée et une consultation en cardio-oncologie si la FEVG continue de s'altérer.

Enfin, les experts de l'ESC accordent une large place aux autres effets secondaires cardiaques des chimiothérapies, détaillant notamment les atteintes coronaires, les troubles du rythme, les pathologies thromboemboliques, l'hypertension artérielle et l'HTAP. En effet, avec l'essor de la cancérologie, un large panel thérapeutique est apparu, avec pour chaque molécule des complications cardiaques bien particulières.

## Nouvelles toxicités cardiovasculaires

Dans ce dernier paragraphe, nous nous proposons d'aborder quelques exemples de nouvelles toxicités cardiovasculaires liées à des inhibiteurs de tyrosine kinase, souvent décrites une fois la molécule commercialisée.

### 1. Ibrutinib

Cette molécule, indiquée dans le traitement de la leucémie lymphocytaire chronique, est associée à la survenue fréquente (4 à 16 %) d'épisodes de fibrillation atriale au cours du traitement mais aussi dans les mois suivant l'arrêt du traitement. Le problème de l'anticoagulation est majeur chez ces patients

## Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

à très haut risque hémorragique [10] et il est parfois nécessaire d'interrompre l'ibrutinib.

### 2. Dasatinib

Grâce au registre français d'hypertension pulmonaire, l'équipe du Pr M. Humbert a mis en évidence l'association entre le dasatinib, utilisé dans la leucémie myéloïde chronique, et des cas d'hypertension pulmonaire précapillaire modérée à sévère [11] régressant à l'arrêt du traitement. En conséquence, une surveillance échocardiographique pourrait être utile chez ces patients, en particulier en cas de dyspnée.

### 3. Nilotinib

Une autre équipe française a alerté la communauté scientifique sur cet inhibiteur de tyrosine kinase utilisé également dans la leucémie myéloïde chronique [12]. En effet, ce traitement déclenche des artériopathies sévères progressant rapidement et concernant jusqu'à 15 % des patients.

### 4. Tramétinib

Ces inhibiteurs de MEK sont particulièrement efficaces dans les mélanomes métastatiques. Les études ont cependant montré de fréquentes altérations de la FEVG, pouvant affecter jusqu'à 8 % des patients [13]. À l'heure actuelle, aucune recommandation ne précise le suivi cardiologique à adopter chez ces patients.

### BIBLIOGRAPHIE

1. PLANA JC, GALDERISI M, BARAC A *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27: 911-939.
2. GUENANCIA C, LEFEBVRE A, CARDINALE D *et al.* Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 2016;34:3157-3165.
3. ROCHETTE L, GUENANCIA C, GUDJONCIK A *et al.* Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*, 2015;36:326-348.
4. BOSCH X, ROVIRA M, SITGES M *et al.* Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:2355-2362.
5. GULATI G, HECK SL, REE AH *et al.* Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*, 2016;37:1671-1680.
6. CARDINALE D, COLOMBO A, SANDRI MT *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2006;114:2474-2481.
7. ZAMORANO JL, LANCELLOTTI P, RODRIGUEZ MUNOZ D *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:2768-2801.
8. PITUSKIN E, MACKEY JR, KOSHMAN S *et al.* Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*, 2016;JCO2016687830.
9. CARDINALE D, SANDRI MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010;53:121-129.
10. MULLIGAN SP, WARD CM, WHALLEY D *et al.* Atrial fibrillation, anticoagulant stroke prophylaxis and bleeding risk with ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia and lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol*, 2016;175:359-364.
11. MONTANI D, BERGOT E, GUNTHER S *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*, 2012;125:2128-2137.
12. LE COUTRE P, REA D, ABRUZZESE E *et al.* Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1347-1348.
13. WELSH SJ, CORRIE PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*, 2015;7:122-136.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.