

TOXICITE CARDIAQUE DES CHIMIOETHERAPIES: DIAGNOSTIC ET SUIVI

BREST 2010
Département de pédiatrie et de
génétique médicale
JG Delpey

QUELS PRODUITS?

- Anthracyclines
- Cyclophosphamide
- Vinco-alcaloïdes et taxanes
- Le 5 fluoro-uracile
- Les biomodulateurs: IL-2 et IFN
- Etc...

ANTHRACYCLINES

- Toxicité cardiaque la plus fréquente, la mieux connue et la plus étudiée
- Taux de guérison des cancers de l'enfant
- Effet retardé
- Progrès des moyens d'investigations:
 - Echographie
 - Electrophysiologie
- Prise en charge précoce: surveillance et thérapeutique

MECANISME D'ACTION

- Action anti-tumorale:
 - Agent intercalant sur le brin d'ADN
 - Inhibiteur de la Topoisomérase II:
 - Stabilise la coupure du double brin d'ADN
 - Production de radicaux libres
 - Toxicité directe sur la membrane cellulaire
 - Toxicité mitochondriale
 - Mécanisme de la perméabilité du calcium

TOXICITE CARDIAQUE

- Toxicité aiguë
- Toxicité subaiguë
- Toxicité chronique

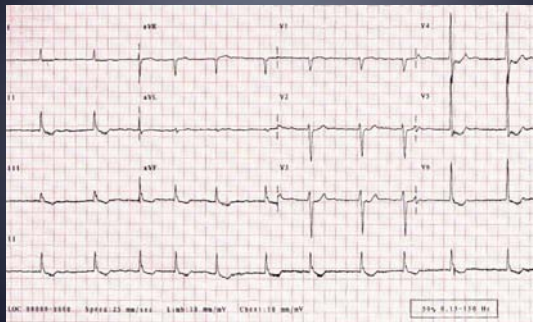
TOXICITE AIGUE

- Libération de catécholamines et histamine
- Modification de l'équilibre électrique de la cellule
 - Circulation transmembranaire du Ca^{++} et du K^+
- Toxicité non dose dépendante
- Troubles de l'équilibre hydroélectrolytique
- Pas une contre-indication à la poursuite du

TOXICITE AIGUE

- **Manifestations cliniques:**
 - Dans 30 % des cas
 - Troubles du rythme et de la conduction
 - Tachycardie sinusale
 - Troubles du rythme supra ventriculaire:
 - TSV, flutters et FA.
 - Troubles de la repolarisation
 - Troubles du rythme ventriculaire
 - Troubles de la conduction : QT, BAV (plus rare)
 - Prévention par la correction de l'équilibre hydro-électrolytique: dyskaliémie

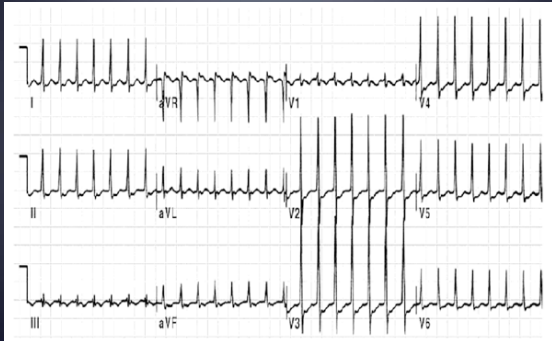
TOXICITE AIGUE



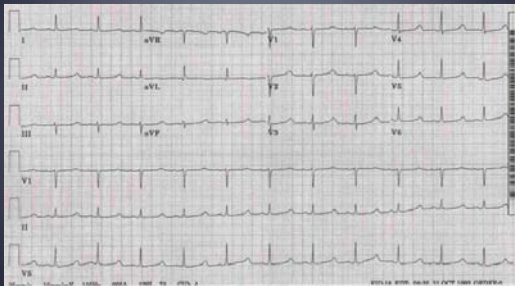
TOXICITE AIGUE



TOXICITE AIGUE



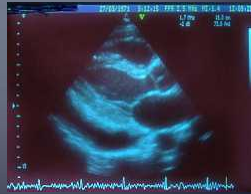
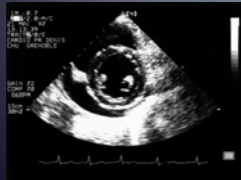
TOXICITE AIGUE



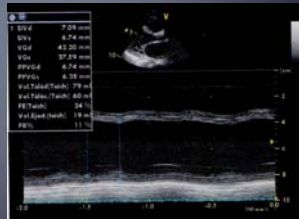
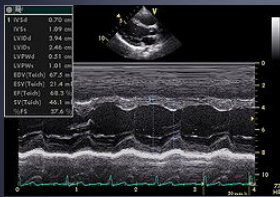
TOXICITE SUBAIGUE

- Peu fréquente chez l'enfant
- Quelques semaines à quelques mois
- Péricardite
- Myocardite aiguë : insuffisance cardiaque gauche aiguë
- myopéricardite

TOXICITE SUBAIGUE



TOXICITE SUBAIGUE



TOXICITE CHRONIQUE

→ Multifactorielle

TOXICITE CHRONIQUE

- **Production de radicaux libres**
 - Oxydation des lipides polyinsaturés membranaires
 - Désorganisation membranaire
 - Modification de la respiration mitochondriale
 - La cellule myocardique est pauvre en agents anti-oxydants:
 - Catalase
 - Superoxyde dismutase

TOXICITE CHRONIQUE

- **Rupture de l'homéostasie calcique:**
 - Largage intra-cytoplasmique de Ca intracellulaire
 - Activation d'enzymes lytiques: protéases et lipases
- **Modulation de l'expression génétique**
 - Inhibition de l'expression des gènes codant pour les protéines contractiles du myocarde
 - Actine, troponine et myosine
- **Rupture de l'homéostasie du fer cardiaque**
- **Dysfonctionnement des neurones**

TOXICITE CHRONIQUE

- **Physiopathologie:**
 - Physiopathologie cardiaque de l'enfant:
 - Le nombre de cardiomyocytes total est atteint à l'âge d'un an
 - La croissance se fait ensuite par augmentation de la taille de la cellule myocardique
 - La toxicité des anthracyclines induit un déficit quantitatif en cardiomyocytes
 - Hypertrophie myocardique et dilatation des cavités moins importantes que chez l'adulte
 - Diminution de la compliance ventriculaire gauche et diminution du volume du ventricule gauche

TOXICITE CHRONIQUE

- **Clinique:**

- Liée à la dose cumulée
- Insuffisance cardiaque congestive
- Spécificité de l'atteinte de l'enfant:
 - Cardiomyopathie restrictive augmentant avec le temps.
 - Atteinte plus fréquente si traitement avant l'âge de 4 ans
- Chez l'adulte : cardiomyopathie dilatée
- Dans la première année après le traitement et décrite jusqu'à 15 ans après traitement

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Chez l'enfant , le meilleur examen d'analyse morphologique est l'échocardiographie doppler:
 - Aspect morphologique général
 - Etude en mode TM: Permet d'évaluer les paramètres de contractilité et les quantifier
 - Permet le suivi des patients
 - Poser les indications d'arrêt de traitement
 - Poser les indications de la mise en place d'un traitement symptomatique de l'atteinte cardiaque

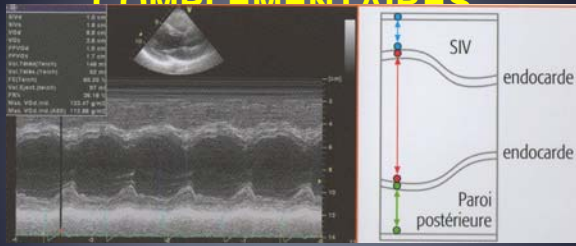
EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- **Paramètres mesurés:**

En mode TM:

- Fraction de raccourcissement
- Fraction d'éjection
- End systolic wall stress

EXAMENS COMPLEMENTAIRES



- FR : 28 % et 34 % et FE : > 63 % +/- 5,7 %
- ESWS : évaluation de la post charge du ventricule gauche
formule intégrant: le diamètre du VG en systole et en diastole
- l'épaisseur de la PP en systole et en diastole
- la pression artérielle moyenne

EXAMENS COMPLEMENTAIRES



- Doppler pulsé du flux mitral
- E: remplissage précoce
- A: systole auriculaire
- Permet le diagnostic d'une atteinte de la fonction diastolique
- Etude du rapport E/A: si < 1 significative du début de l'atteinte myocardique sur un profil restrictif
- (Etude de l'institut Gustave Roussy)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Marqueurs biologiques:
 - Plusieurs marqueurs ont été étudiés
 - cTnT
 - ANP
 - BNP
 - NT-pro-BNP
 - Difficiles d'utilisation
 - Etablir un lien entre la dose d'anthracycline et l'élévation d'un marqueur et l'atteinte cardiaque

EXAMENS

COMPLEMENTAIRES

- Etude de l'activité électrique du cœur:
 - ECG: intéressant au décours d'une cure
 - Si symptomatologie
 - Si asymptomatique: rechercher des anomalies prédisant un trouble du rythme: allongement du QT
 - Dans le suivi cardiologique des patients
 - Holter ECG:
 - Si cardiomyopathie toxique
 - Onde T et intervalle QTc

EXAMENS

COMPLEMENTAIRES

- Etude de l'activité électrique du cœur:
 - Etude des potentiels tardifs
 - Etude de la variabilité du complexe QRS
 - Diminution de la durée du complexe QRS
 - Diminution de l'amplitude du complexe QRS
 - Marqueur de la masse myocardique
 - Pourrait être un marqueur prédictif de l'évolution vers un cardiomyopathie toxique
 - Etude prospective nécessaire
(CHU Lille , département de cardiologie pédiatrique)

EXAMENS

COMPLEMENTAIRES

- Certaines études montreraient une atteinte myocardique pariétale segmentaire avant l'apparition d'anomalies globales
- Difficultés d'analyse en pédiatrie
- Utilisation de techniques échographiques récentes:
 - doppler tissulaire permet un analyse précise segmentaire
- Problèmes de normes chez l'enfant
- Indication à un traitement plus précoce
- Evolution dans l'avenir

SUIVI DES PATIENTS

- Bilan cardiologique complet pré thérapeutique
 - ECG
 - Echographie doppler
- Réalisation d'un ECG au décours d'une cure : 7 jours
- Bilan cardiologique tous les paliers de 100 mg/m²
 - Echographie cardiaque
 - ECG
 - Si diminution de la FR et/ou FE de 20% ou plus:
 - Pause obligatoire
 - Contrôle à 1 mois
 - Si diminution entre 10% et 20%: réévaluation à un mois et décision de poursuite ou de pause voire d'arrêt

SUIVI DES PATIENTS

- Bilan systématique dans l'année suivant l'arrêt du traitement:
 - Echographie cardiaque
 - ECG
- Si anomalie: suivi annuel ou plus en fonction de la sévérité de l'atteinte
 - Echographie cardiaque standard +/- à l'effort
 - ECG et holter ECG
- Si absence d'anomalie: bilan tous les 5 ans à vie et avant tout augmentation des besoins hémodynamiques:
 - Prébubertaire
 - Grossesse, etc.
- Contrôle de tous les autres facteurs de risques cardio-vasculaires

TRAITEMENT

- Traitement de l'insuffisance cardiaque:
 - Thérapeutique médicamenteuse
 - Thérapeutique non médicamenteuse
- Intérêt du dépistage d'éléments avant coureurs
 - Intégration de certaines thérapeutiques
 - IEC sur notamment une augmentation de la post charge VG
 - Sans autre anomalie détectée

AUTRES PRODUITS

- Toxicité cardiaque moins fréquente
- Surtout si utilisation en association avec les anthracyclines
- Souvent phénomènes aigus au décours de l'utilisation du produit

AUTRES PRODUITS

- Cyclophosphamide: dose > 100 mg/kg
 - Anomalies électriques
 - Myopéricardites
 - Nécroses précoces
- Vinca-alcaloïdes et taxanes:
 - Nécroses myocardiques
 - Troubles du rythme et de la conduction

AUTRES PRODUITS

- Le 5 FU:
 - Utilisé chez l'adulte
 - Troubles du rythme et de la conduction
 - Atteinte par spasme coronarien responsable de nécrose myocardique
 - Arrêt cardiaque par asystolie
- IL2 et IFN:
 - Spasme coronarien et vasoplégie

CONCLUSION

- Produit de chimiothérapie pouvant impliquer un toxicité très tardive et sévère
- L'amélioration des techniques permettent un diagnostic plus précoce et un amélioration de la qualité du suivi
- Insister sur l'importance du suivi à vie

BIBLIOGRAPHIE

- Pein, Iserin, Vathaire et Lemerle. Cardiac toxicity of cancer treatment regimes in children and adolescents: physiopathology, clinical data and paediatric oncologist's point of view. *Bull cancer*;91: S185-91
- Pettit. Toxicité cardiaque des anthracyclines. *Bull Cancer*;91: S159-65
- Kapusta et al. Regional cardiac wall motion abnormalities during and shortly after anthracyclines therapy. *Med Pediatr Oncol*; 2003;41:426-435
- Sorensen et al. late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer. 2003. American Cancer society
- Kremer et al. Anthracyclines cardiotoxicity in children. *N Engl J Med* 2003.351:2
- Vasksmann et al. Departement of pediatric cardiology Lille
- Bryant et al. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *EJC* ;43:S1959-1966
- Hun Park et al. Cardiac functional evaluation using vector velocity imaging after chemotherapy including anthracyclines in children with cancer. 2009 the Korean Society of Cardiology.
- Van Dalen et al. Anthracycline induced cardiotoxicity: Comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. *EJC* 42.2006:S3199-3205.
