



CARDIO-TOXICITÉ DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Diagnostic, suivi, traitement, actualités

Journée POHO du 28/11/2019 Brest

Gelebart Clémentine, Interne de pédiatrie, CHU de Brest
Dr Delpey Jean-Guillaume Cardio-pédiatre, CHU de Brest

Cardio-toxicité concept

- “Cardiotoxicity spans a continuum of frequency and severity, ranging in seriousness from overt clinical symptoms requiring urgent hospital admission, to an asymptomatic de-tectable structural change on cardiac imaging or new onset arrhythmia, to a measurable biomarker rise before symptomatic, structural or electrical change is detectable”

Quels sont les produits concernés ?

- **Anthracyclines**
- Moutardes azotées
- Vinca-alcaloïdes et les taxanes
- 5-FU
- Anti-corps monoclonaux
- Inhibiteur de la tyrosine kinase

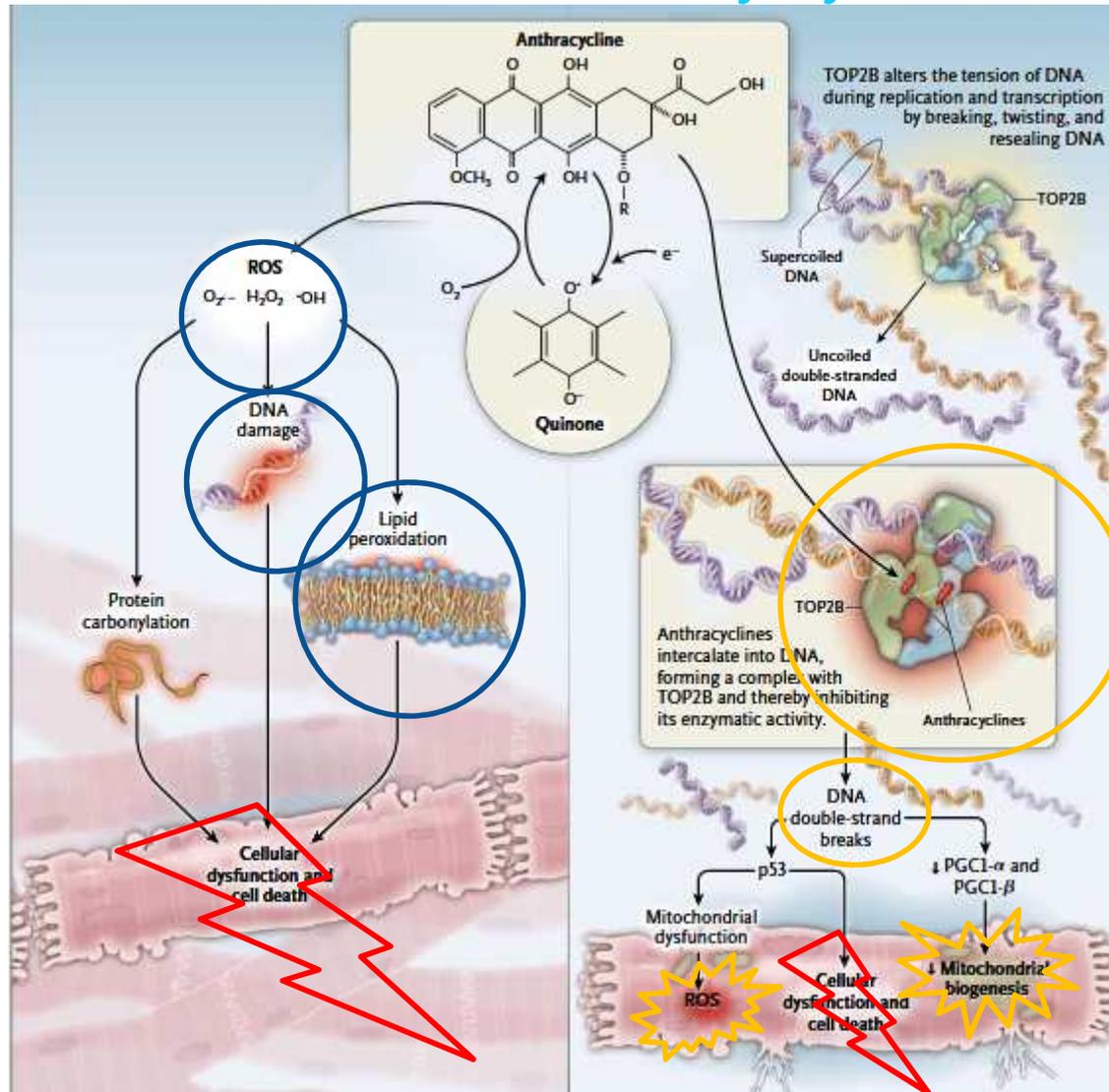
Les anthracyclines

Action anti tumorales et effets indésirables cardio-toxiques

Action sur la cellule tumorale :

- Agent intercalant sur le brin d'ADN
- Inhibiteur de la Topoisomérase II α :
 - Stabilise la coupure du double brin d'ADN
 - Conduit à l'apoptose cellulaire

Action dans les cardiomyocytes :



Sawyer DB. Anthracyclines and Heart Failure [Internet].
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcibr1214975>. 2013 [cited 2019 Nov 25]. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcibr1214975>

Les anthracyclines

Types de toxicités :

Toxicité aiguë :

- trouble du rythme et de la conduction :
 - Tachycardie sinusale
 - Trouble rythme supra-ventriculaire :TSV, Flutter, FA
 - trouble de la repolarisation
 - arythmies ventriculaires
 - allongement du QT
 - BAV
- Myo-péricardite
- Insuffisance cardiaque transitoire / cardiomyopathie dilatée

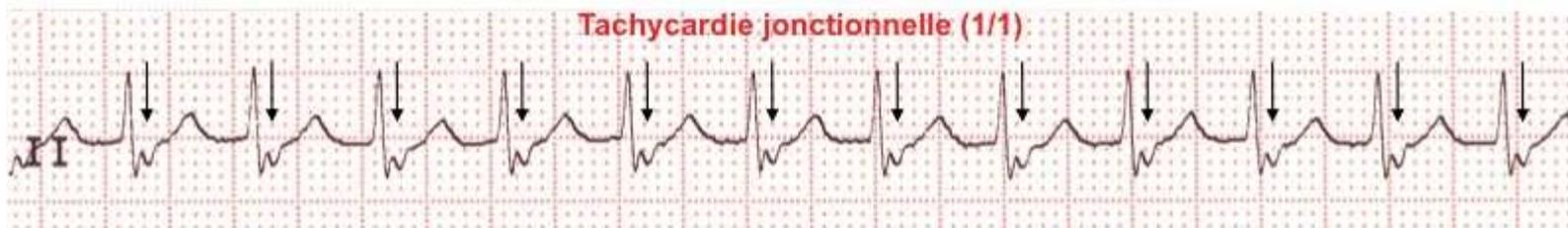
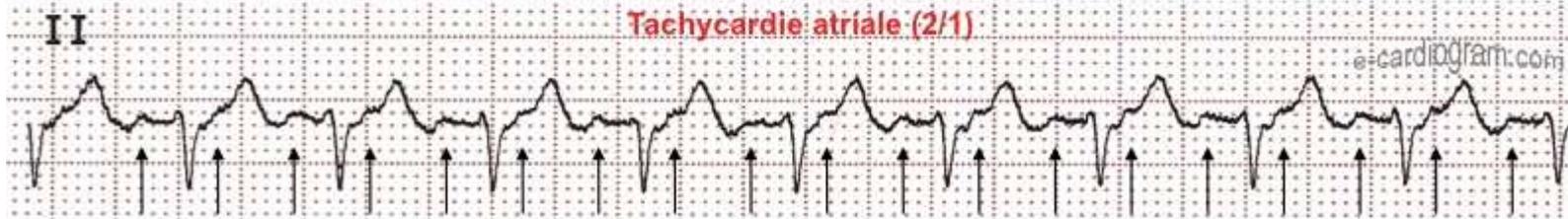
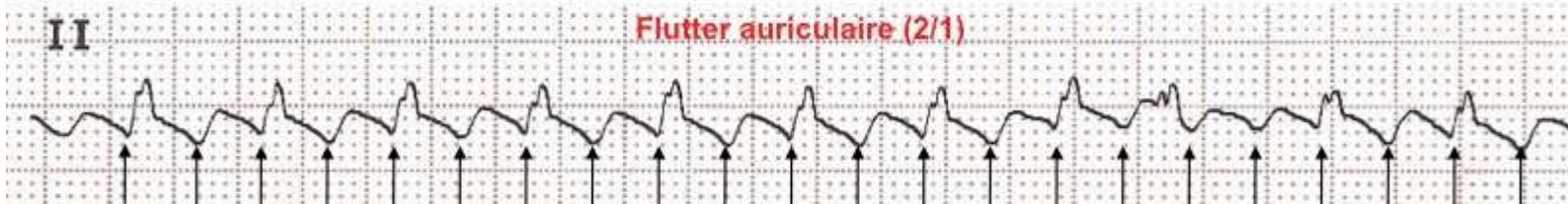
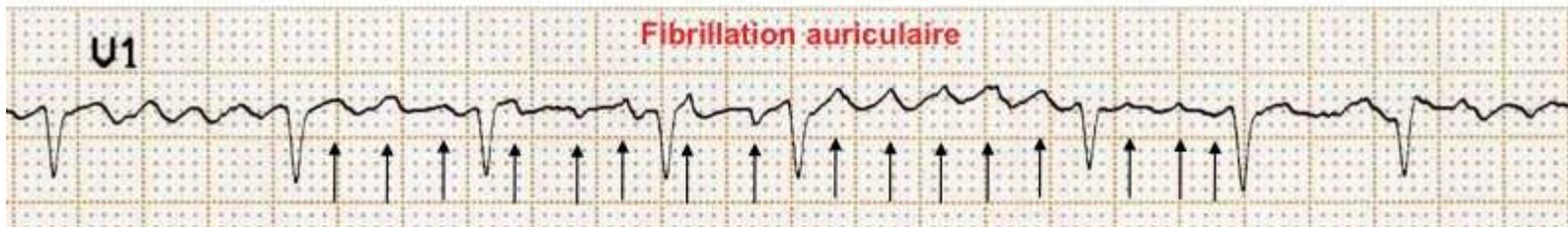
1.Sawyer DB. Anthracyclines and Heart Failure [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcibr1214975>. 2013 [cited 2019 Nov 25]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcibr1214975>

2. Potier A, Ederhy S, Ancedy Y, Etienney A, Soulat-Dufour L, Chauvet M, et al. Stratégie de dépistage précoce de la toxicité cardiaque secondaire aux anthracyclines et thérapies moléculaires ciblées. Bull Cancer (Paris). 2016 Jul 1;103(7):667–73.

Non dose dépd

Réversible

Tachycardie supraventriculaire



Les anthracyclines

Types de toxicités :

Toxicité subaiguë :

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

Les anthracyclines

Types de toxicités :

- **Toxicité tardive** (10 à 20 ans après EOT)

cardiopathie dilatée (qui peut régresser)



atteinte de la fonction diastolique asymptomatique



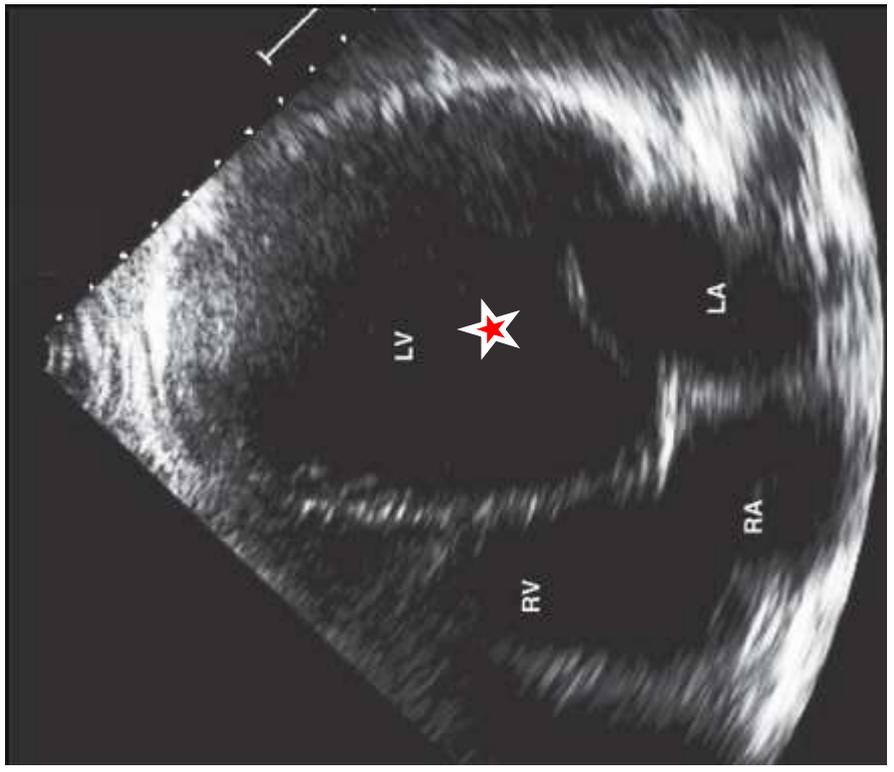
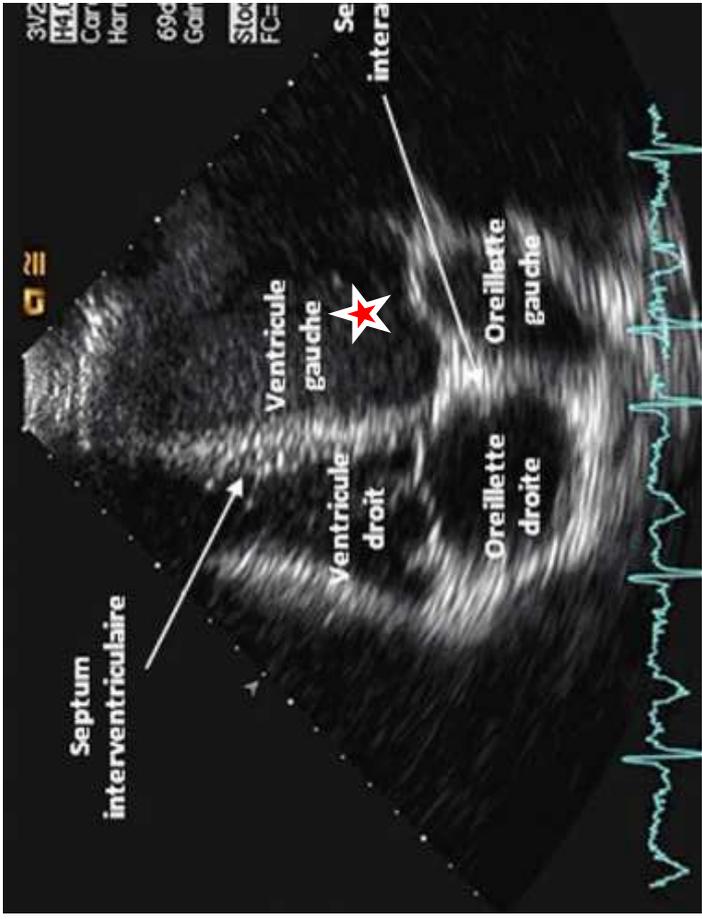
cardiomyopathie restrictive



insuffisance cardiaque

Bansal N, Amdani SM, Hutchins KK, Lipshultz SE. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Oct;30(5):628.

McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017 Feb 1;31(1):63–75



Les anthracyclines

Facteurs de risque de cardio-toxicité

- **Dose cumulative**
- **Radiothérapie adjuvante**
- Délai depuis l'exposition (le risque augmente au fur et à mesure des années)
- Sexe féminin
- Jeune âge au début de l'exposition
- Épisodes d'insuffisance cardiaque durant la chimiothérapie
- Facteurs génétiques :
 - T21
 - ethnie afro-américaine
 - Variant de susceptibilité génétique (en cours d'exploration)

Tripaydonis A, Conyers R, Elliott DA. Pediatric Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Mechanisms, Pharmacogenomics, and Pluripotent Stem-Cell Modeling. Clin Pharmacol Ther. 2019 Mar 1;105(3):614–24.

Bansal N, Amdani SM, Hutchins KK, Lipshultz SE. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. Curr Opin Pediatr. 2018 Oct;30(5):628

Les anthracyclines

Facteurs de risque

- **Troponines :**

- Élévation des Troponines → facteur prédictif d'une baisse de la FEVG

- élévation des troponines avant la chimio serait corrélée à la masse tumorale en elle-même

- 1 étude chez l'enfant atteint de LA : taux élevé de troponine corrélé au taux de blastes. Pose la question d'une toxicité coronaire des blastes circulants.*

- **BNP :** pas de corrélation avec la FEVG démontrée

Les anthracyclines

Cardio-protection

- **Epirubicine / liposomal doxorubicine** : seraient moins cardio-toxiques
- **Dexrazoxane** :
 - aurait un effet cardio-protecteur
 - contre-indiqué chez l'enfant : augmente le risque de cancer 2daire, myélodysplasie, infection grave → rapport bénéfice/risque défavorable
- **Association Carvedilol et IEC** :
 - 1 étude montre 1 maintient de la FEVG chez les patients traités
- **Carvedilol seul** :
 - Adulte : 2 études montrent un maintient d'une bonne FEVG
 - Enfant : maintient de la fonction systolique et pas de différence sur la fonction diastolique
- **Candesartan** : 1 étude montre un maintient de la FEVG à l'IRM dans le groupe traité
- **Autres** : Coenzyme Q10, statines ... manque de données pour le moment

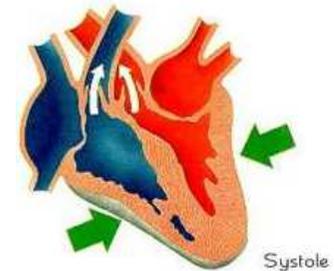
McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017 Feb 1;31(1):63–75.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Restrictions-d-emploi-de-Cardioxane-R-dexrazoxane-Information-importante-de-securite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Suivi cardiologique : l'échographie :

- **Évaluation de la fonction systolique = capacité du cœur à se contracter**

- FEVG (TM et Simpson)
- Doppler tissulaire (Onde S)
- Speckle tracking.
- Index de Tei, MAPSE, TAPSE



- **Evaluation de la fonction diastolique = capacité du cœur à se relâcher et se remplir**

- Flux doppler pulsé trans-mitrale : E/A
- Doppler tissulaire sur l'anneau mitrale E': E/E'
- Doppler veineux pulmonaire
- E/vp
- ESSWS
- delta VCI



PHILIPS

ITm0.5 IM 1.3

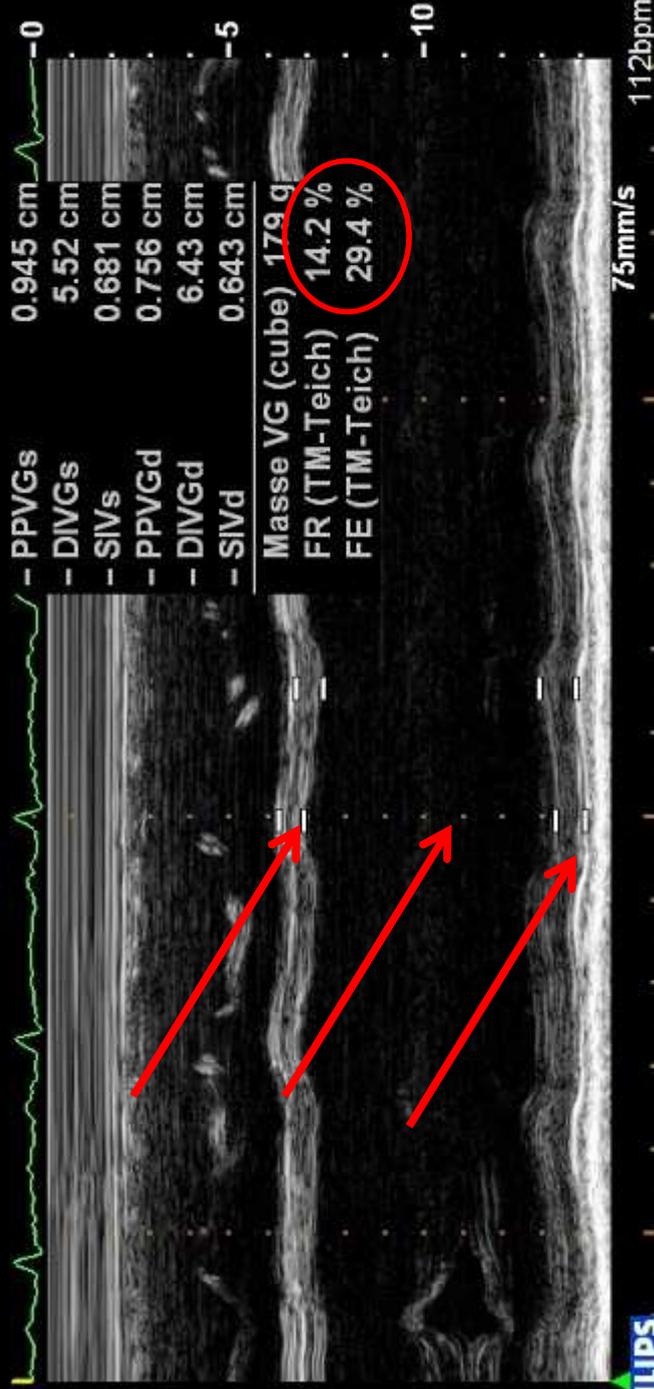
05/12/2011 13:22:11

S5-1/pg

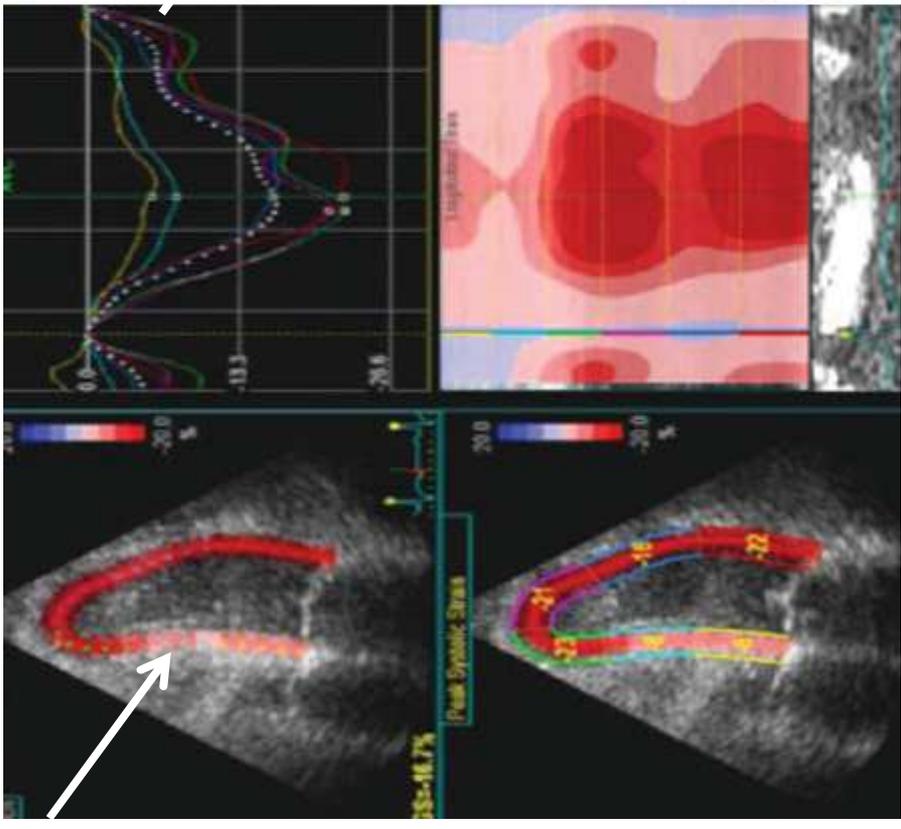
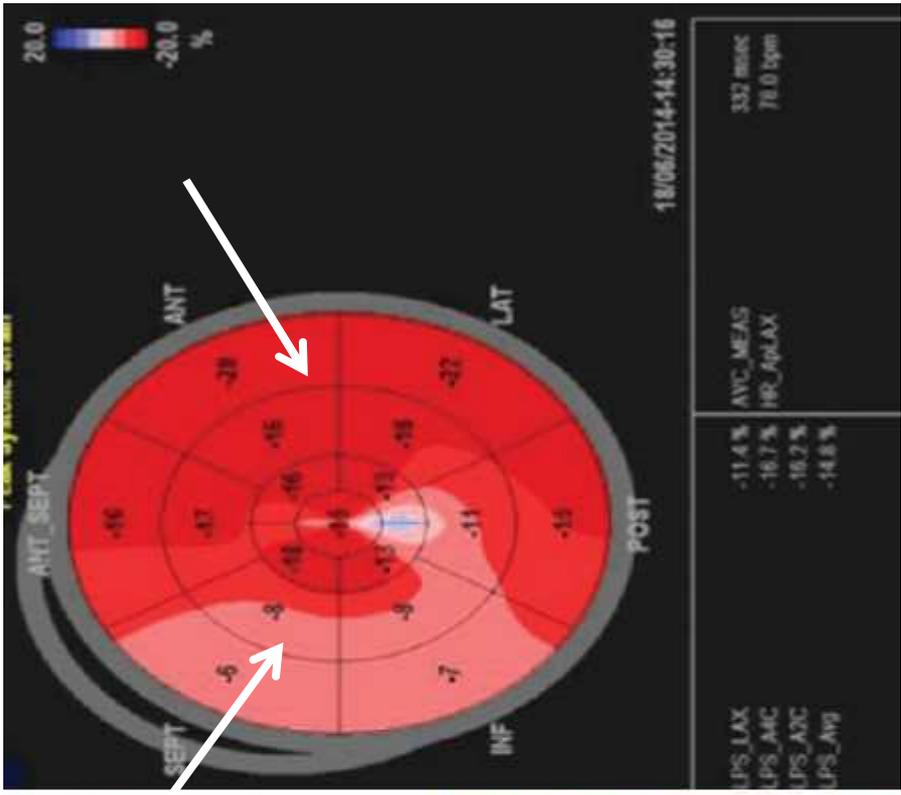
CI 25Hz
15cm

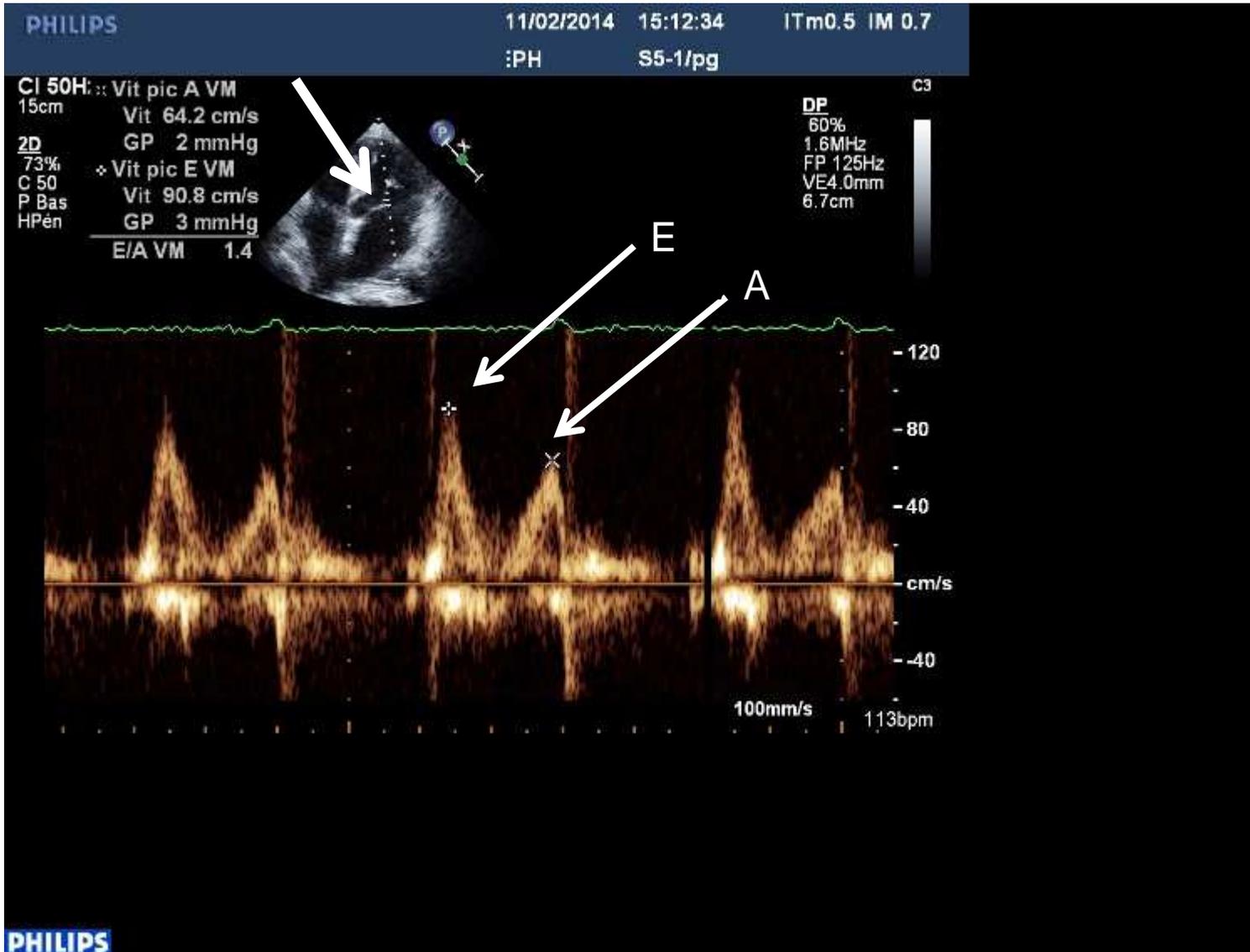
2D / TM
62% 58%
C 50
P Bas
HGén

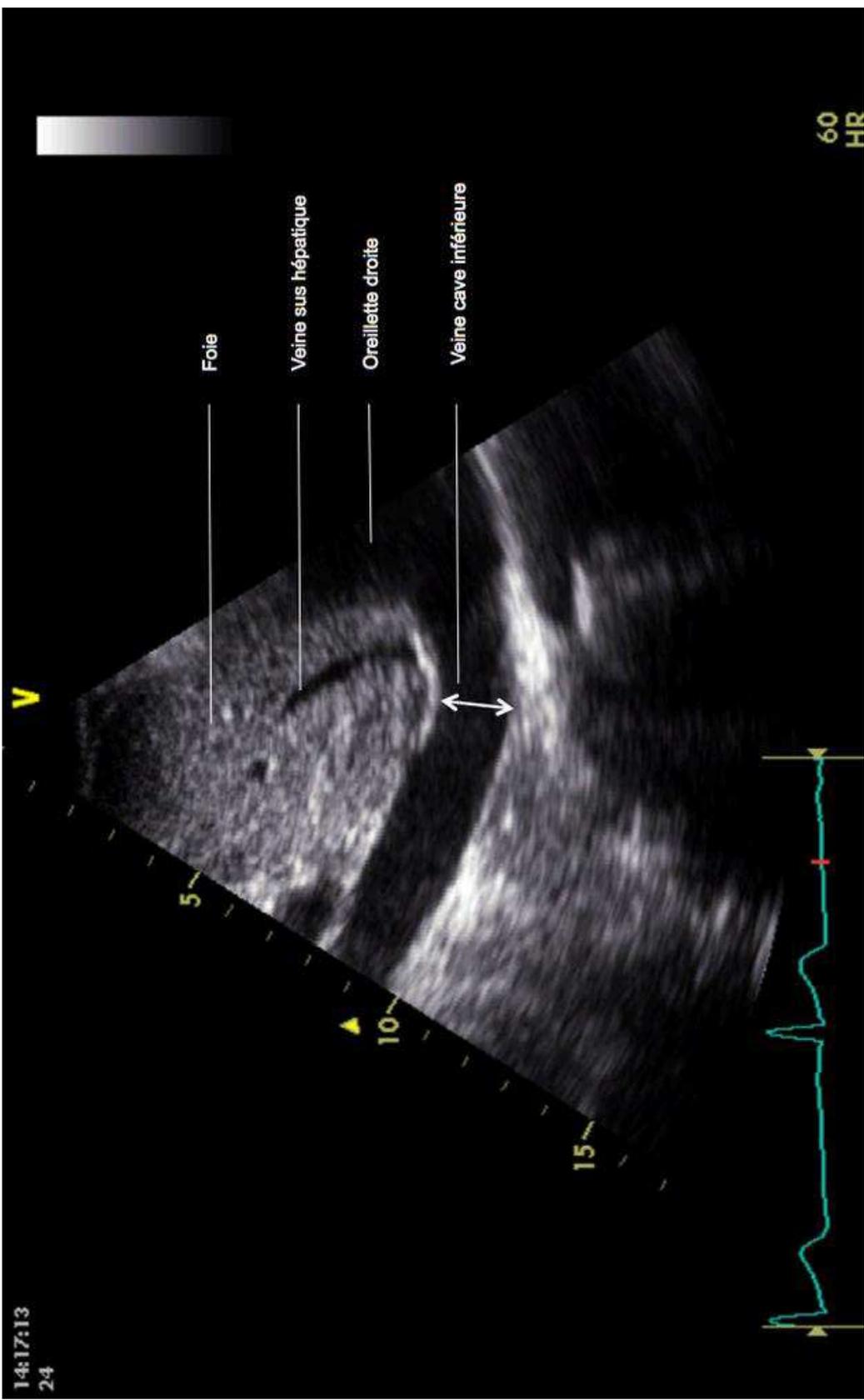
C3



PHILIPS



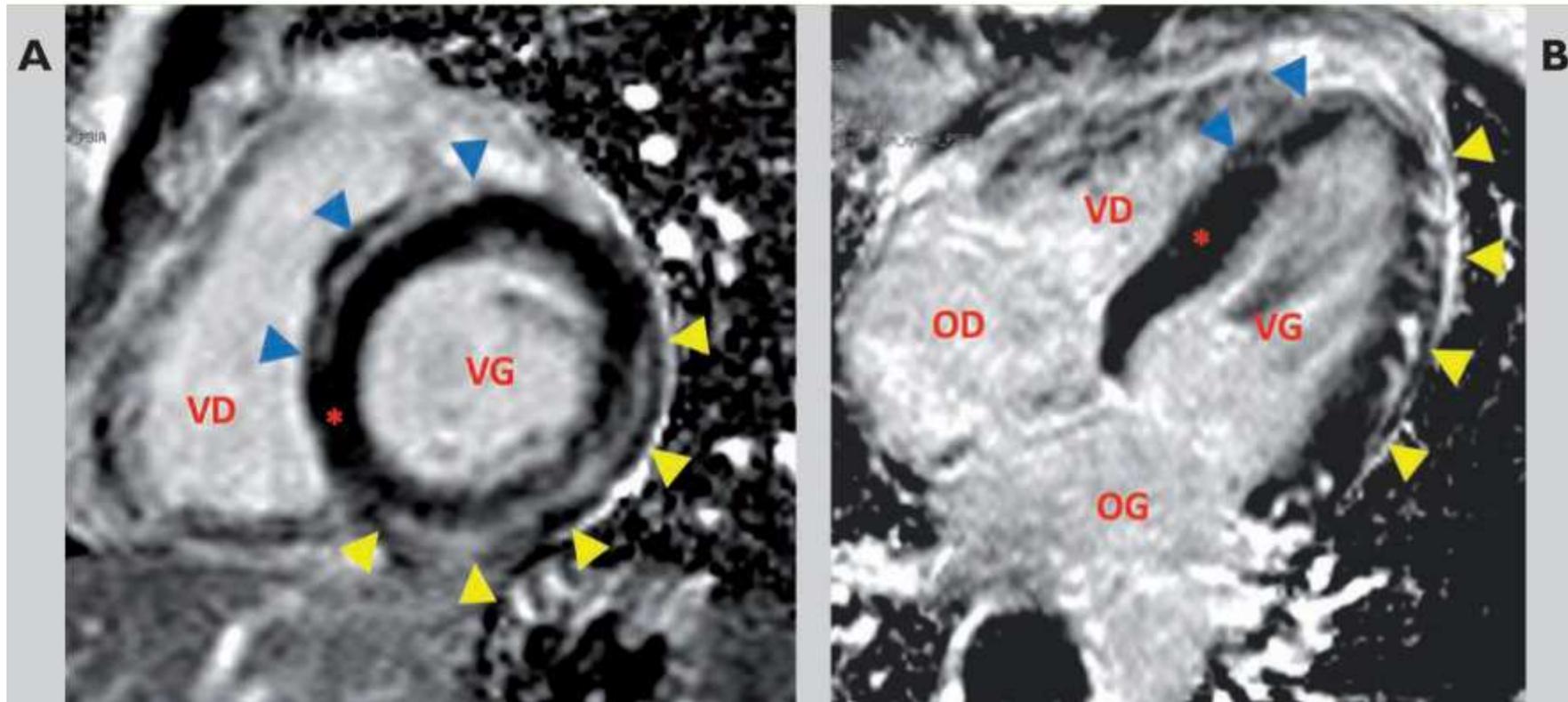




Suivi cardiologique

L'IRM

- Technique de référence d'analyse de la fonction VD
- Analyse complémentaire de la fonction VG
- Analyse myocarde :
 - Technique du rehaussement tardif
 - Inflammation
 - Fibrose
 - Ischémie
- *Avantages :*
 - reproductible / non-opérateur dépendant
 - complémentaire de l'échographie
- *Inconvénients :*
 - temps d'acquisition
 - nécessite parfois une sédation en pédiatrie
 - lésions aspécifiques



Images de rehaussement tardif après injection de gadolinium en IRM : vue court axe **(A)** et vue quatre cavités **(B)**. La zone cicatricielle, blanche, contraste avec le myocarde sain, noir (*). La distribution de la cicatrice est typique pour une atteinte inflammatoire, sous-épicaudique et de distribution latérale-inféro-latérale (flèches jaunes) et septale (flèches bleues). VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; OG : oreillette gauche ; OD : oreillette droite.

<https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-343/IRM-cardiaque-imagerie-de-referance-dans-le-diagnostic-de-la-myocardite-aigue>

Modalité de suivi

Children Oncology Group recommendations

Schedule for Echocardiogram (or comparable imaging to evaluate cardiac anatomy and function)

Anthracycline Dose*	Radiation Dose**	Recommended Frequency of ECHO
None	< 15 Gy or none	No screening
	≥ 15 - < 35 Gy	Every 5 years
	≥ 35 Gy	Every 2 years
< 250 mg/m ²	< 15 Gy or none	Every 5 years
	≥ 15 Gy	Every 2 years
≥ 250 mg/m ²	Any or none	Every 2 years

*Based on total doses of doxorubicin or the equivalent doses of other anthracyclines

**Based on radiation dose with potential impact to heart (radiation to chest, abdomen, spine [thoracic, whole], total body [TBI])

Traitement

- Traitement de l'insuffisance cardiaque standard
- Pas de traitement spécifique

- Médicaments utilisés :

-IEC

-beta-bloquant

-diurétiques

Soutien
Nutritionnel



Vaccinations
Synagis



Autres Produits

- Cyclophosphamide :
 - insuffisance cardiaque par nécrose hémorragique
 - trouble de repolarisation
- Ifosfamide :
 - dysfonction ventriculaire gauche
 - trouble du rythmes supra-ventriculaire
- 5-FU :
 - insuffisance cardiaque
 - hypotension
 - trouble de repolarisation et ischémie coronaire

réversible

Conclusion

- Cardio-toxicité = pathologie hétérogène
- Suivi à long terme nécessaire
- Suivi par échographie et IRM
- Traitement standard de l'insuffisance cardiaque

- Le futur :
 - détecter les variants génétiques à risque
 - dosage des troponines en routine pdt la chimio
 - ttt préventif par bêta-bloquant pendant la chimio

Bibliographie

1. Sawyer DB. Anthracyclines and Heart Failure [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcibr1214975>. 2013 [cited 2019 Nov 25]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcibr1214975>
2. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 Feb 1;31(1):63–75.
3. Potier A, Ederhy S, Ancedy Y, Etienney A, Soulat-Dufour L, Chauvet M, et al. Stratégie de dépistage précoce de la toxicité cardiaque secondaire aux anthracyclines et thérapies moléculaires ciblées. *Bull Cancer (Paris)*. 2016 Jul 1;103(7):667–73.
4. Bansal N, Amdani SM, Hutchins KK, Lipshultz SE. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Oct;30(5):628.
5. Tripaydonis A, Conyers R, Elliott DA. Pediatric Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Mechanisms, Pharmacogenomics, and Pluripotent Stem-Cell Modeling. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Mar 1;105(3):614–24.

Merci de votre attention

