

INSUFFISANCE CARDIAQUE

CONTEXTE

Classe thérapeutique : anthracyclines, cytokine recombinante de l'IL-2, progestatif, taxane, inhibiteurs HER2, inhibiteurs pan-HER, anti-angiogéniques, 5FU, cyclophosphamides

Terrain favorisant :

- Présence de facteurs de risque cardiovasculaire
- Antécédent de radiothérapie thoracique
- Association de plusieurs agents cardiotoxiques
- Dose cumulée d'anthracyclines reçue

Mécanisme d'action :

Anthracyclines : formation de complexes avec le fer entraînant une production de radicaux libres à l'origine d'une altération de la membrane cellulaire et d'un afflux de calcium intracellulaire expliquant une diminution de la contractilité et une perte progressive des myofibrilles cardiaques

5FU : toxicité endothéliale qui aboutit à une libération d'endothéline, puissant agent vasoconstricteur et à une altération des parois vasculaires favorisant la formation de thrombus, également possible inhibition du métabolisme des myocytes

Inhibiteurs HER2, pan-HER : dysfonction dans la structure des protéines contractiles par altération des voies de réponse au stress oxydatif, sans mort cellulaire, donc réversible et non cumulatif

Sutent : réduction de l'activité AMPK et perte du potentiel de membrane mitochondriale entraînant l'apoptose des cardiomyocytes

DIAGNOSTIC

Signes cliniques : dyspnée, orthopnée, toux, oedème pulmonaire, galop

Anthracyclines : toxicité essentiellement chronique cumulative et irréversible à type d'insuffisance cardiaque
Inhibiteurs HER2, pan-HER : baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) souvent pauci symptomatique

5FU : spasme coronarien, troubles du rythme et de la conduction, réversible mais récidive fréquente à la reprise du traitement

Taxanes : troubles du rythme et de la conduction, réversible

Cyclophosphamides : myocardite toxique, péricardite

Anti-angiogéniques : essentiellement cardiomyopathies hypertensives, pour le Sutent : diminution de la FEVG souvent asymptomatique

IL2 et IFN : spasme coronarien et vasoplégie

Histoire naturelle :

Délai d'apparition :

Trastuzumab : en général pendant le traitement

Anthracyclines : le plus souvent tardif, à distance de l'arrêt du traitement

5FU : dès la première cure

Sutent : dans les premiers mois, dans la première année

Durée : réversible pour le trastuzumab ou les taxanes, irréversible pour les anthracyclines

Récurrence : oui

Sévérité : grade 3-4

Xeloda : 1 %

Taxotere : 0,5 %

Herceptin : 2 %

Avastin : 2-4 %

Sutent : 2-4 %

Effet dose-dépendant :

oui : anthracyclines, cyclophosphamides

non : trastuzumab, 5FU

Echelle de sévérité :

- **Grade 1** : asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP [peptide natriurique B]) ou à l'imagerie (échocardiographie avec mesure de la FEVG)
- **Grade 2** : symptomatique lors d'un effort léger ou modéré
- **Grade 3** : sévère, c'est à dire symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort minime : nécessite un traitement médical. Diminution symptomatique de la fraction d'éjection répondant au traitement.
- **Grade 4** : insuffisance cardiaque réfractaire ou mal contrôlée due à une diminution de la fraction d'éjection avec mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)

Complications : œdème aigu pulmonaire, trouble du rythme, insuffisance cardiaque chronique, thrombo-embolie, arrêt cardiaque

PRISE EN CHARGE

Traitement symptomatique : prise en charge spécialisée auprès d'un cardiologue pour évaluation et suivi

Ajustement de posologie du médicament : se référer aux RCP et à l'avis spécialisé

- Trastuzumab ou autres inhibiteurs de HER2 ou pan-HER : en cas de diminution significative de la FEVG %, le traitement doit être suspendu et une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée. Si la FEVG ne s'est pas améliorée ou qu'elle s'est détériorée ou qu'une insuffisance cardiaque congestive symptomatique s'est développée, l'arrêt du traitement doit être sérieusement envisagé.
- Anthracyclines : arrêt du traitement si diminution significative de la FEVG ou insuffisance cardiaque symptomatique

Mesures préventives : évaluation cardiaque initiale clinique avec ECG et FEVG (échographie, scintigraphie)

- Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires
- Surveillance régulière pendant le traitement notamment de la FEVG afin de dépister l'apparition d'une dysfonction cardiaque
- Surveillance de la FEVG après l'arrêt du traitement parfois recommandée selon la molécule concernée afin d'identifier une toxicité tardive

Pour les anthracyclines :

- respect de la dose maximale cumulative recommandée : 550 mg/m²
- utilisation du dextransoxane : chélateur du fer permettant une diminution de la formation de radicaux libres, posologie 50mg/m² tous les 21 jours