



Toxicité des anthracyclines

Mécanismes d'action

Les anthracyclines ont une toxicité cardiaque de type I par opposition à la toxicité de type II. A noter que cette classification est imparfaite et que les phénomènes décrits sont souvent intriqués.

	Toxicité de type I	Toxicité de type II
Agents en cause	Anthracyclines	Anti Her2, Anti-VEGF, Anti-VEGFR, VEGFR-ITKs, et autres thérapies ciblées
Evolution et réponse au traitement anti-remodelage (IEC et bêta bloquants)	Possibilité de stabilisation clinique mais dommages sous jacents permanents et irréversibles, récurrence en quelques mois ou années après stress cardiaque → PLUTOT IRREVERSIBLE	Haute probabilité de récupération à l'état cardiaque antérieur ou presque dans un délai de 2 à 4 mois après arrêt du traitement → PLUTOT REVERSIBLE
Relation dose effet	Effet cumulatif lié à la dose reçue	Pas d'effet dose la plupart du temps
Effet de la réintroduction	Forte probabilité de récurrence avec possible dégradation irréversible conduisant à la défaillance cardiaque inaccessible au traitement avec risque de décès	Il existe de plus en plus de preuves pour la sécurité relative de la réintroduction (données supplémentaires nécessaires)
Ultra structure	Vacuolisation, désordre et déhiscence myofibrillaire, nécrose. Les lésions peuvent évoluer au cours du temps	Pas d'anomalie ultra structurale apparente (mais peu d'études)

Les **signes cliniques d'insuffisance cardiaque** surviennent le plus souvent à distance de l'administration d'anthracyclines (parfois au bout de plusieurs années). En revanche, si l'on se base sur la mesure de la **FeVG** pour définir la toxicité myocardique, celle-ci sera détectée quelques mois après le début de la chimiothérapie. Enfin, si l'on utilise des marqueurs plus sensibles telles que la mesure du **strain myocardique global longitudinal** ou du taux de **troponine**, il sera possible alors de détecter des toxicités plus précocement (le niveau de preuve reste cependant encore modéré).

Facteurs de risque de toxicité cardiaque

- dose cumulative de chaque molécule
- administration continue
- âge > 70 ans
- facteur de risque cardio-vasculaires associé risque cardio-vasculaire associé dont HTA
- pathologie cardiaque préexistante
- sexe féminin
- association avec vincristine, cyclophosphamide, mitomycine, mithramycine, trastuzumab
- ictère = toxicité majorée

Doses cumulatives toxiques à ne pas dépasser

- doxorubicine 550 mg/m²
- daunorubicine 600 mg/m²
- épirubicine 900 mg/m²
- idarubicine 93 mg/m²
- mitoxantrone 160 mg/m²

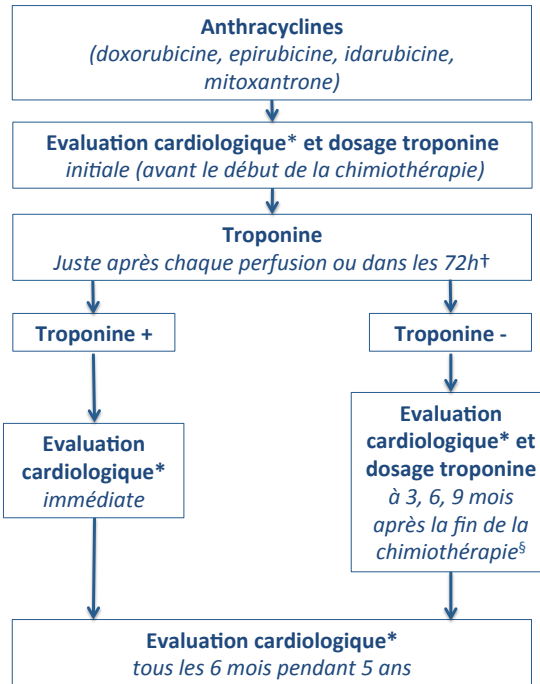


Surveillance d'un traitement par anthracyclines

*Une évaluation cardiologique comportera systématiquement au moins une consultation avec prise de pression artérielle, un ECG et une échocardiographie trans-thoracique (ETT). Les mesures de strain longitudinal global et FeVG3D (si réalisable) sont recommandées avec la même machine.

†Les dosages devront être réalisés toujours par le même laboratoire (même type de troponine, même méthode de mesure). Troponine + si >0,04 µg/L (ou >99^{ème} percentile).

§Réévaluation à effectuer avant chaque cycle si la dose cumulée > 240mg/m².

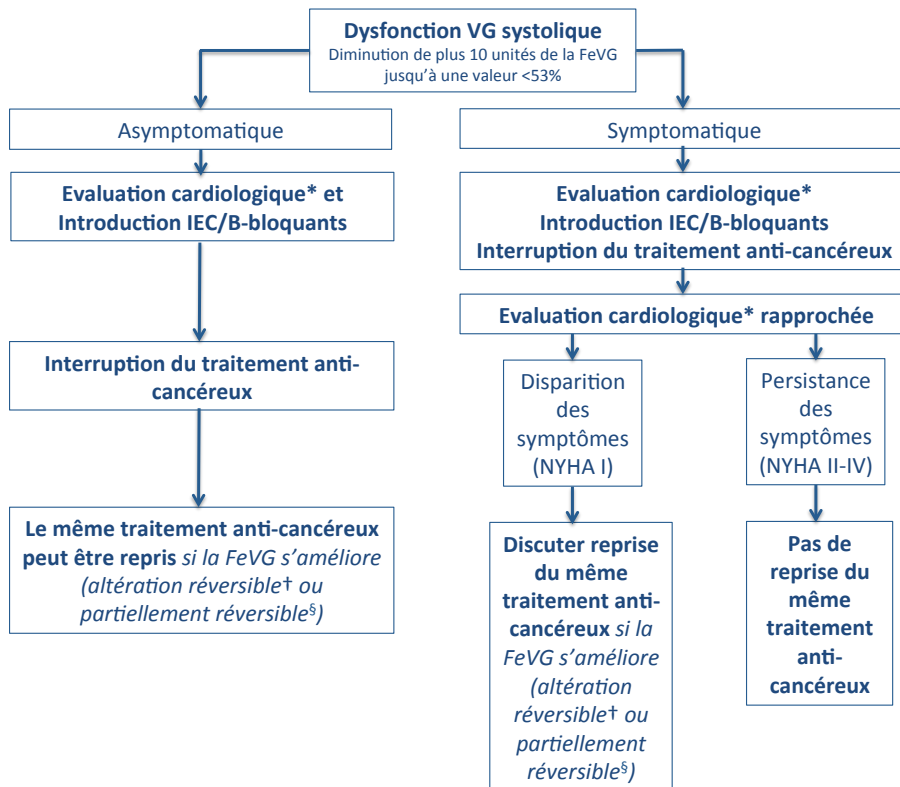


Conduite à tenir ultérieure devant une dysfonction ventriculaire gauche systolique sous anthracyclines

*Une évaluation cardiologique comportera systématiquement au moins une consultation avec prise de pression artérielle, un ECG et une échocardiographie trans-thoracique (ETT). Les mesures de strain longitudinal global et FeVG3D (si réalisable) sont recommandées avec la même machine.

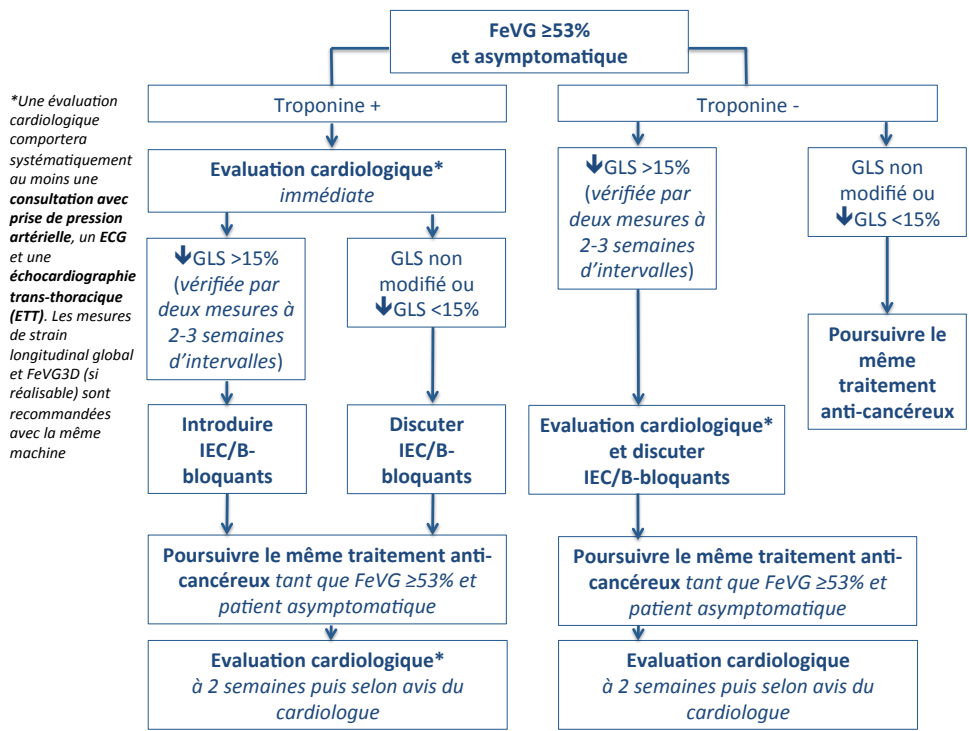
†si retour à la FeVG initiale à 5 unités près.

§si récupération d'au moins 10 unités de FeVG mais restant inférieure de plus de 5 unités par rapport à la valeur de base.

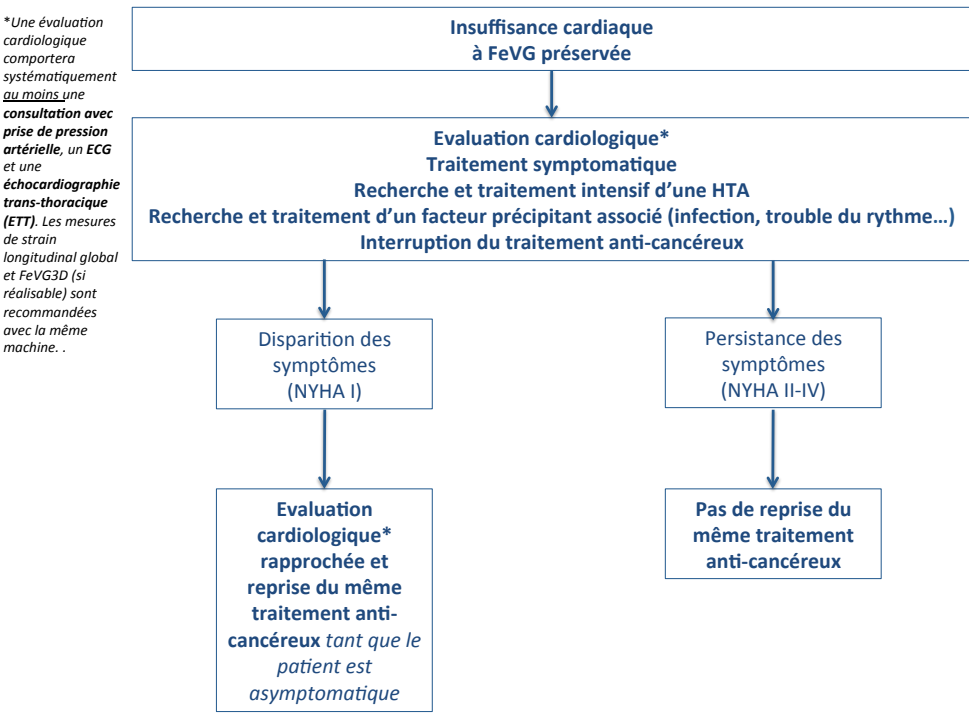




Conduite à tenir ultérieure devant augmentation de la troponine et/ou une diminution du GLS sous anthracyclines



Conduite à tenir ultérieure devant une insuffisance cardiaque à FeVG préservée sous anthracyclines





Surveillance après diagnostic d'une toxicité cardiaque sous anthracyclines

- ECG + ETT initial et en cours de traitement
- La fréquence des suivis est fonction des doses cumulées, des FDR, de la FEVG initiale (voir algorithmes ci dessus et fiches de recueil de données)
- Bien penser à suivre la bilirubine car l'ictère majore la toxicité. Si bilirubine totale > 25 mmol/l réduire les doses des anthracyclines de 50% ; arrêt si bilirubine totale > 50 mmol/l
- Suivi régulier K+, Mg++, Ca++