



## *Pharmacovigilance en cardiologie (partie II)*

# *Les cardiomyopathies médicamenteuses*

*Pr Nicolas Lamblin*

– Service Urgences et Soins Intensifs de Cardiologie –  
Pôle des Maladies Cardiovasculaires et Pulmonaires – CHRU Lille

# Effets cardiovasculaires indésirables des médicaments

- Surdosage (volontaire ou non) et mauvaises indications des médicaments à visée cardiovasculaire

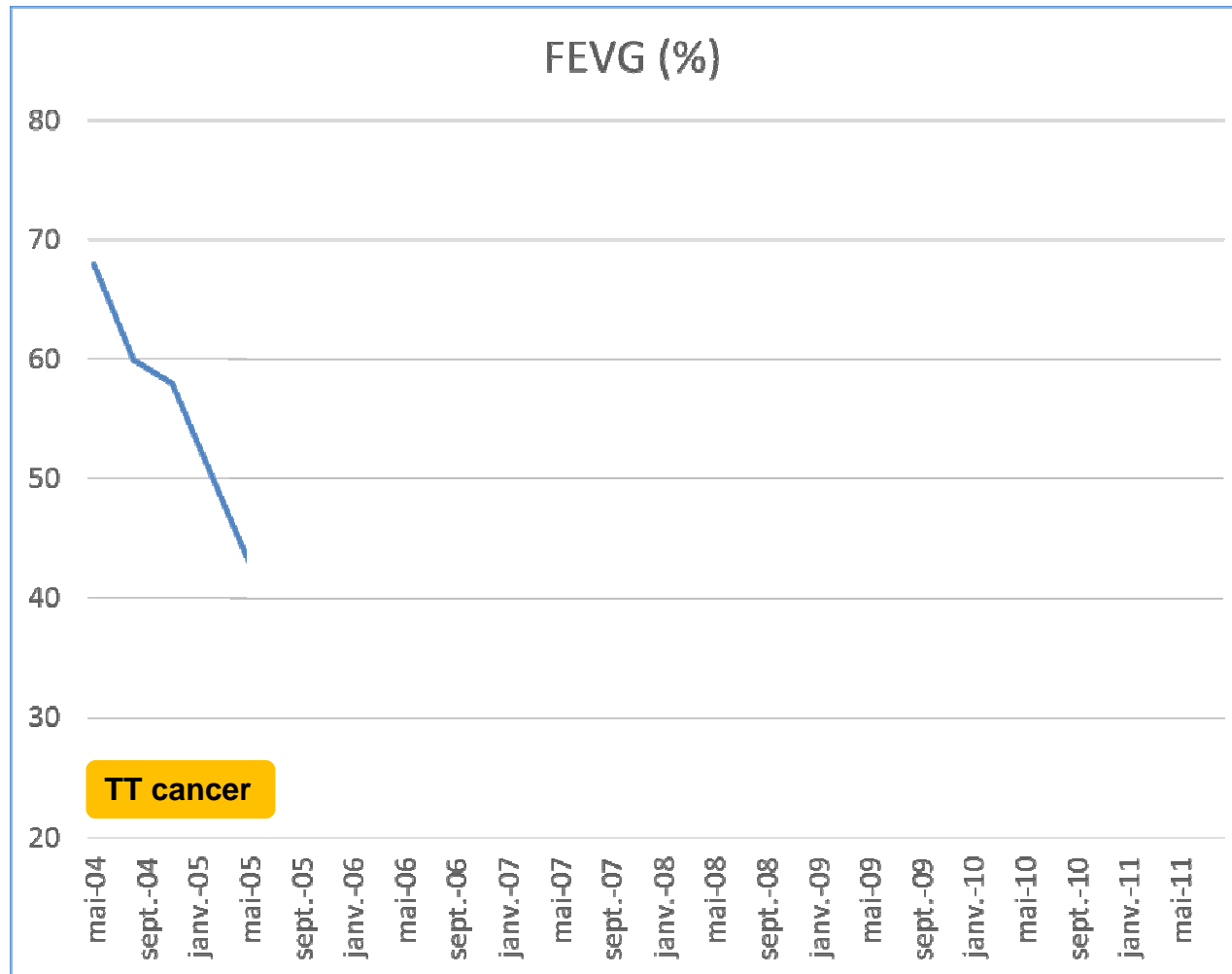
# « Cardiotoxicité », quel type ?

- Quelles molécules, cardiovasculaires ? Non cardiovasculaires ?
- Effets attendus / Inattendus
- Toxicité dose dépendante / dose indépendante  
→ susceptibilité inter-individuelle
- Tissu cardiaque : coronaire, valve, endocarde, myocarde, péricarde
- Mécanisme : toxicité directe / indirecte
- Toxicité (ou expression) précoce (aigue) / tardive

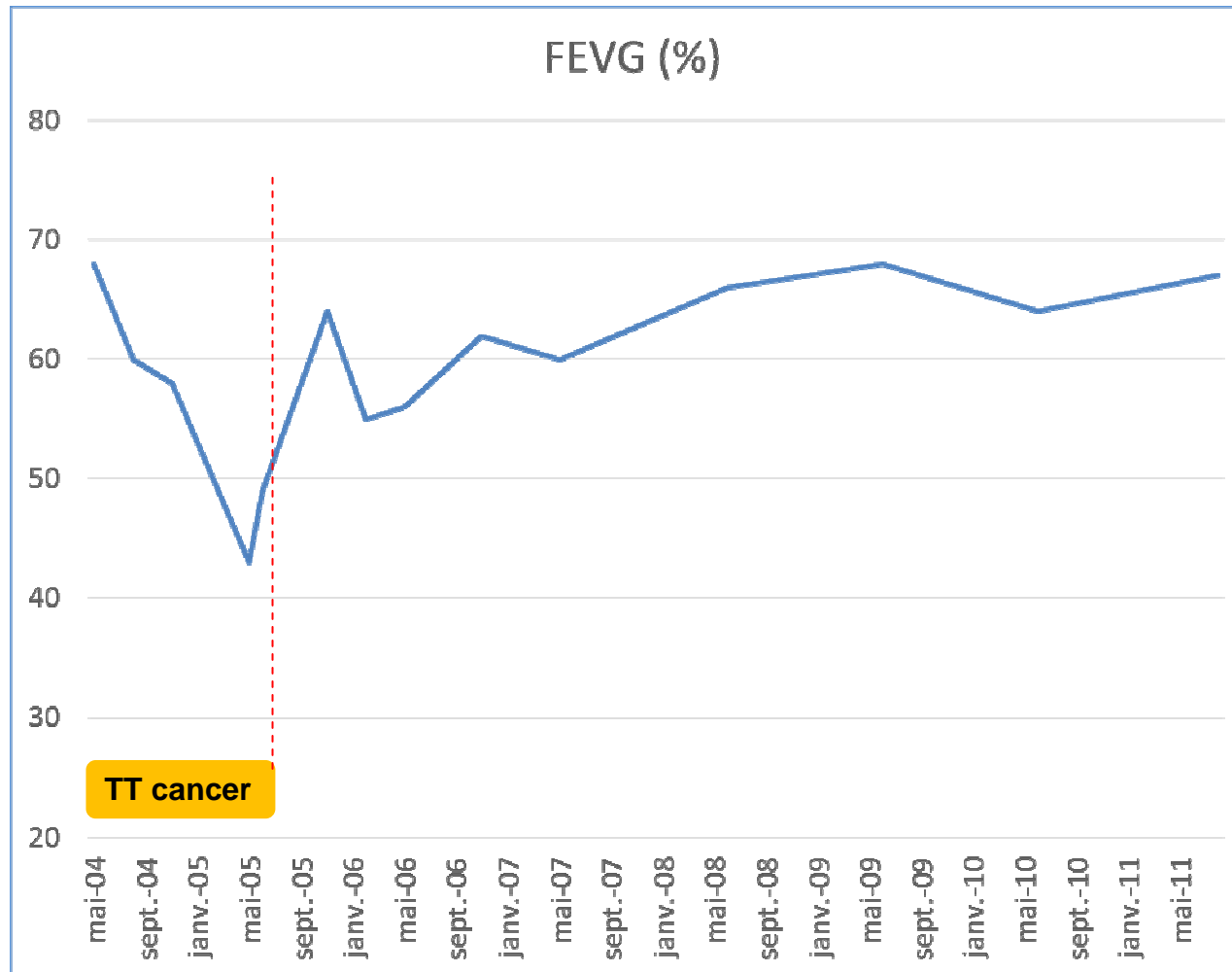
# « Effets cardiovasculaires » indésirables des médicaments

- Effets cardiovasculaires indésirables des médicaments non cardiovasculaires :
  - « **les cardiomyopathies** »
  - dysfonctions ventriculaires (systoliques / diastoliques)
  - Insuffisance cardiaque
  - HTA (→ dysfonction VG et/ou insuffisance cardiaque)
  - Valvulopathies (→ dysfonction VG et/ou insuffisance cardiaque)
  - Rétentions hydrosodées (→ dysfonction VG et/ou insuffisance cardiaque)
  - Hypertensions Artérielles Pulmonaires ou apparentées
  - Arythmies
  - Complications thrombo-emboliques veino-pulmonaires

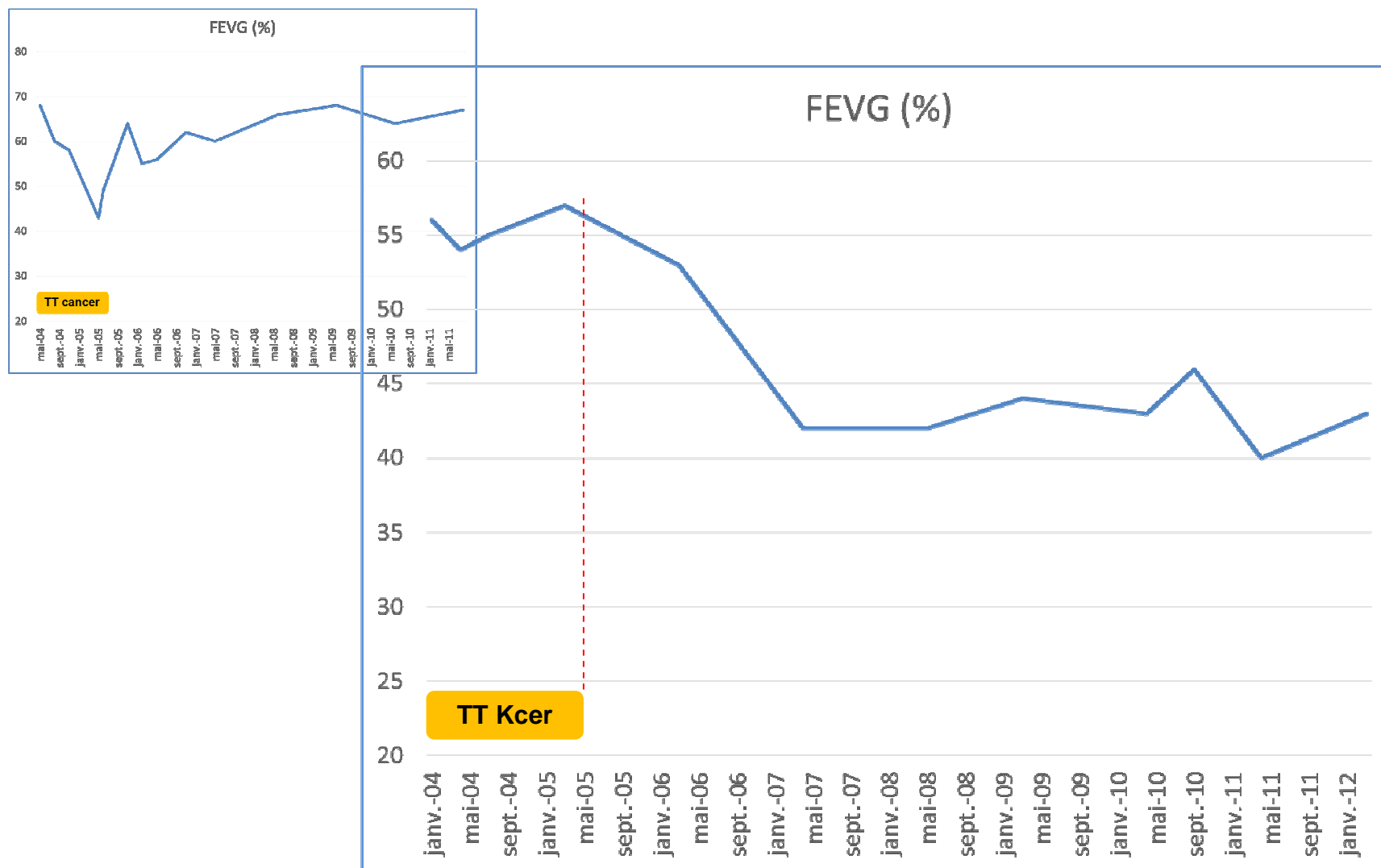
# Insuffisance cardiaque cardiotoxicité ? / dysfonction VG ?



# Insuffisance cardiaque cardiotoxicité ? / dysfonction VG ?



# Insuffisance cardiaque cardiotoxicité / dysfonction VG



## « Cas clinique »

- Mme D. 27 ans, décembre 2008
  - Leucémie lymphoblastique en 1984 (âge de 3 ans), doxorubicine (240 mg/m<sup>2</sup>) + consolidation par apparenté
  - Pas d'antécédent familial de cardiopathie ou mort subite
  - 1<sup>ère</sup> grossesse 2 ou 3 ans auparavant sans problème
  - Persistance quelques jours après accouchement (à terme) d'une seconde grossesse d'une asthénie majeure inhabituelle + nausées
  - Retour au domicile, asthénie, majoration d'œdèmes aux membres inférieurs + toux sèche (traitement pdt 10 jours par ATB...)
  - Hospitalisation pour choc cardiogénique avec défaillance rénale et hépatique + coagulopathie



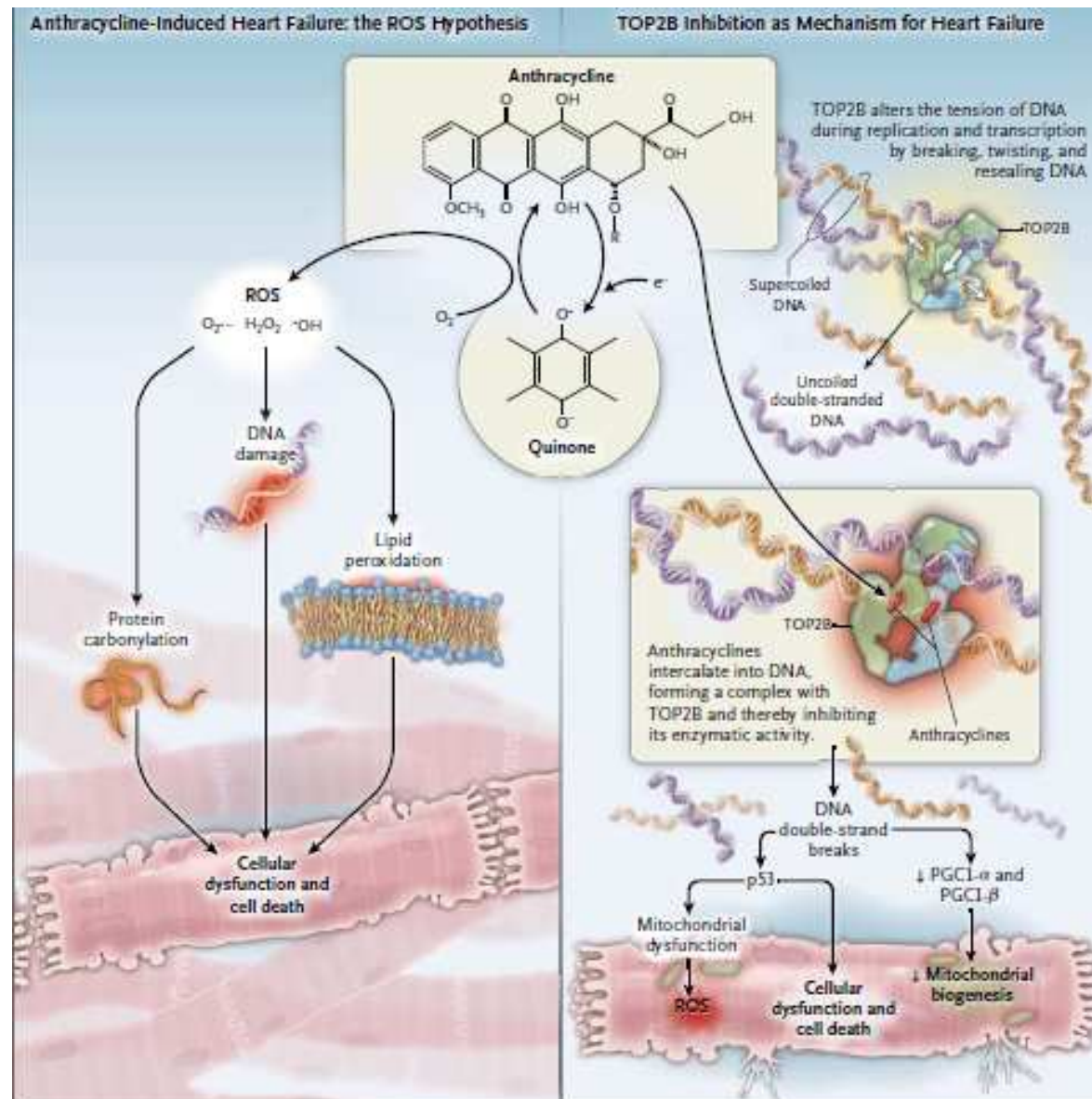
## « Cas clinique »

- Mme D. 27 ans, décembre 2008
  - ECG : sinusal, 120 bpm, QRS fins, pas de microvoltage, ST normal
  - Echocardiographie :
    - ventricule gauche (VG) dilaté, fraction d'éjection (FEVG) = 10-15%
    - trouble de compliance, OG dilatée, IM fonctionnelle
    - ventricule droit dilaté, un peu hypokinétique, PAPs  $\approx$  50 mmHg
    - veine cave congestive
    - thrombus intra-VG
- Problème diagnostic :
  - cardiomyopathie aux anthracyclines ?
  - cardiomyopathie du péri-partum ?
  - myocardite infectieuse ?

## « Cas clinique »

- Mme D. 27 ans, décembre 2008
- Problèmes : pronostique +++ court et long termes  
thérapeutique initial et de recours

# Lésions cellulaires induites par Anthracyclines

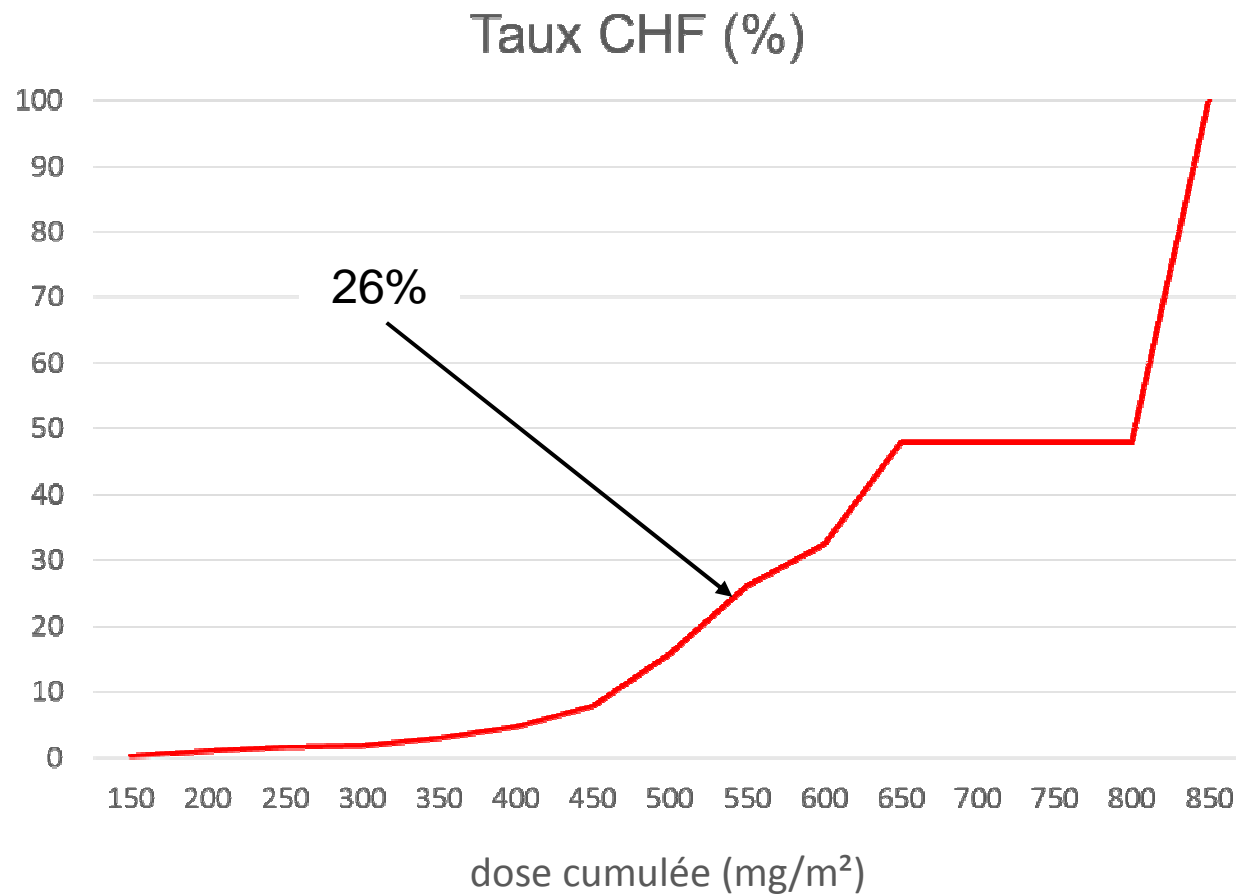


# Cardiotoxicité des anthracyclines

- La plus connue (ancienneté, nombre de patients exposés)
- Prévalence : 10 à 50% selon définition et longueur du suivi (insuffisance cardiaque ou FEVG et seuils)
- Dose dépendante (dose cumulée)  
très rares aux doses  $\leq 400$  mg/m<sup>2</sup>  
doses  $> 550$  mg/m<sup>2</sup>  $\rightarrow$  7%  
doses  $> 700$  mg/m<sup>2</sup>  $\rightarrow$  18%  
doses  $> 1000$  mg/m<sup>2</sup>  $\rightarrow$  50% } Données « historiques »\*
- + probable susceptibilité individuelle (génétique ?)
- Toxicité aiguë / « chronique précoce » / tardive à très tardive

\* , Von Hoff D et al. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710

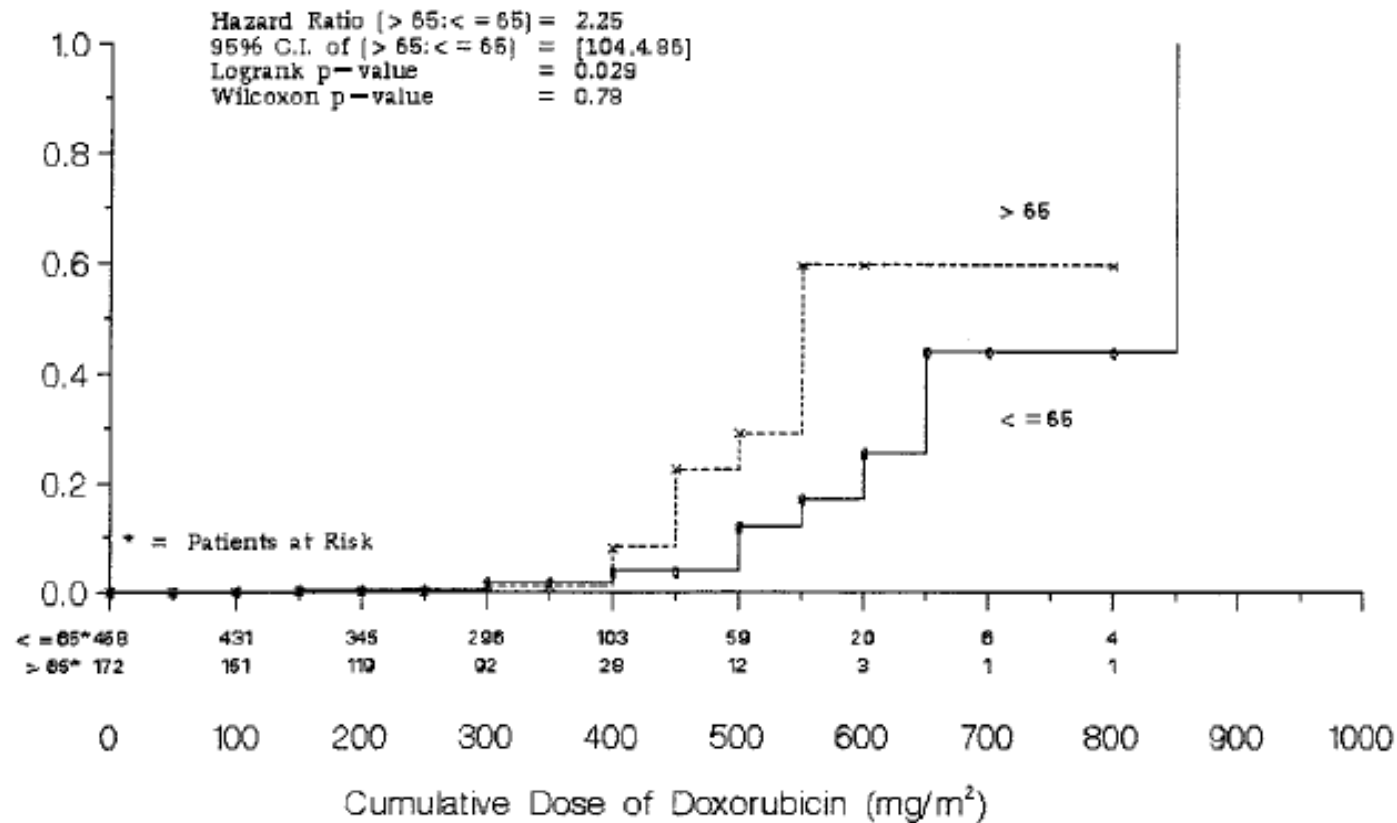
# Taux d'IC en fonction de la dose d'anthracyclines



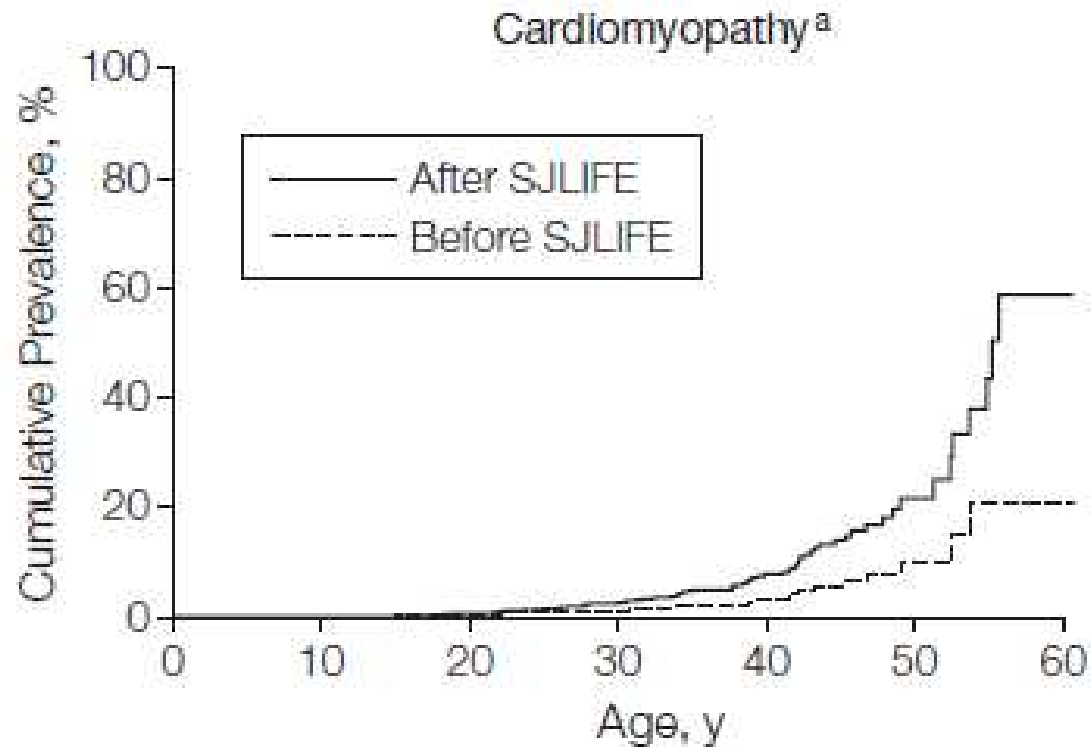
# Cardiotoxicité des anthracyclines

- Autres facteurs favorisants :
  - âge < 4 ans ou > 65 ans
  - cardiopathie préalable connue (ischémique, valvulaire)
  - facteurs de risque CV connus, HTA
  - cure préalable cyclophosphamide
  - irradiation médiastinale
  - pathologies hépatiques

# Interaction doses / âge sur cardiotoxicité des anthracyclines



# Délai de survenue d'une cardiomyopathie après exposition aux anthracyclines\*



SJLIFE, St Jude Lifetime cohort (study)

\*, anthracyclines ± anthroquinones, irradiations



# Proportion des anthracyclines au sein des cardiomyopathies « inexpliquées »

**TABLE 1. FINAL DIAGNOSES IN 1230 PATIENTS  
WITH INITIALLY UNEXPLAINED CARDIOMYOPATHY.**

DIAGNOSIS	NUMBER (%)
Idiopathic cardiomyopathy	616 (50)
Myocarditis	111 (9)
Ischemic heart disease	91 (7)
Cardiomyopathy due to infiltrative myocardial disease	59 (5)
Amyloidosis	36
Sarcoidosis	14
Hemochromatosis	9
Peripartum cardiomyopathy	51 (4)
Cardiomyopathy due to hypertension	49 (4)
Cardiomyopathy due to infection with the human immunodeficiency virus	45 (4)
Cardiomyopathy due to connective-tissue disease	39 (3)
<u>Cardiomyopathy due to doxorubicin therapy</u>	15 (1)
Cardiomyopathy due to other causes	117 (10)

# Pronostic de la cardiomyopathie aux anthracyclines

VARIABLE	UNADJUSTED ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
	HAZARD RATIO FOR DEATH (95% CI)	P VALUE	HAZARD RATIO FOR DEATH (95% CI)	P VALUE
Cause				
Idiopathic cardiomyopathy†	1.00		1.00	
Peripartum cardiomyopathy	0.14 (0.05–0.44)	0.001	0.31 (0.09–0.98)	0.05
Cardiomyopathy due to hypertension	0.69 (0.35–1.35)	0.28	0.74 (0.36–1.52)	0.42
Cardiomyopathy due to myocarditis	0.74 (0.49–1.10)	0.13	1.05 (0.67–1.61)	0.82
Cardiomyopathy due to other causes	1.21 (0.85–1.72)	0.28	1.30 (0.89–1.91)	0.18
Cardiomyopathy due to connective-tissue disease	1.44 (0.85–2.43)	0.18	1.75 (1.02–3.01)	0.04
Cardiomyopathy due to substance abuse	1.45 (0.88–2.38)	0.15	1.41 (0.79–2.53)	0.25
Cardiomyopathy due to ischemic heart disease	2.01 (1.46–2.77)	<0.001	1.52 (1.07–2.17)	0.02
Cardiomyopathy due to doxorubicin therapy	2.64 (1.35–5.17)	0.005	3.46 (1.67–7.18)	0.001
Cardiomyopathy due to HIV infection	4.00 (2.80–5.74)	<0.001	5.86 (3.92–8.77)	<0.001
Cardiomyopathy due to infiltrative myocardial disease	4.79 (3.36–6.81)	<0.001	4.40 (3.04–6.39)	<0.001

# Proposition de recommandations spécifiques

- Meilleure connaissance de la toxicité des chimiothérapies et des conditions d'utilisation pour  $\searrow$  taux complications cardiaques
- Evaluation cardiovasculaire rigoureuse avant de débuter une chimiothérapie connue associée à une cardiotoxicité significative
- Comorbidités et FdR CV doivent être soigneusement dépistés et traités
- Evaluation cardiovasculaire régulière des patients recevant des chimiothérapies connue associée à une cardiotoxicité
- Surveillance prolongée (« à vie ? ») pour les patients ayant terminé une chimiothérapie, en particulier pour les patients ayant reçu de fortes doses d'anthracyclines

# Anti-néoplasiques « classiques » et risque d'insuffisance cardiaque

	Dysfonction VG	Insuffisance cardiaque	Utilisation fréquente
<b>Anthracyclines</b>			
Doxorubicine		3-26%	+++
Epirubicine		1-15%	++
Idarubicine		5-18%	+
<b>Alkylants</b>			
Cisplatine			
Cyclophosphamide		7-28%	+++
Ifosfamide		17%	+++
<b>Antimétabolites</b>			
Citarabine			
Clofarabine		27%	+
Fluoro-uracile			
<b>Anti-microtubules</b>			
Docétaxel (Taxotère)		2,3-8%	++
Paclitaxel			
<b>Inhibiteurs protéasome</b>			
Bortezomib (Velcade)		2-5%	++

# Thérapies « moléculaires ciblées\* » et risque d'insuffisance cardiaque

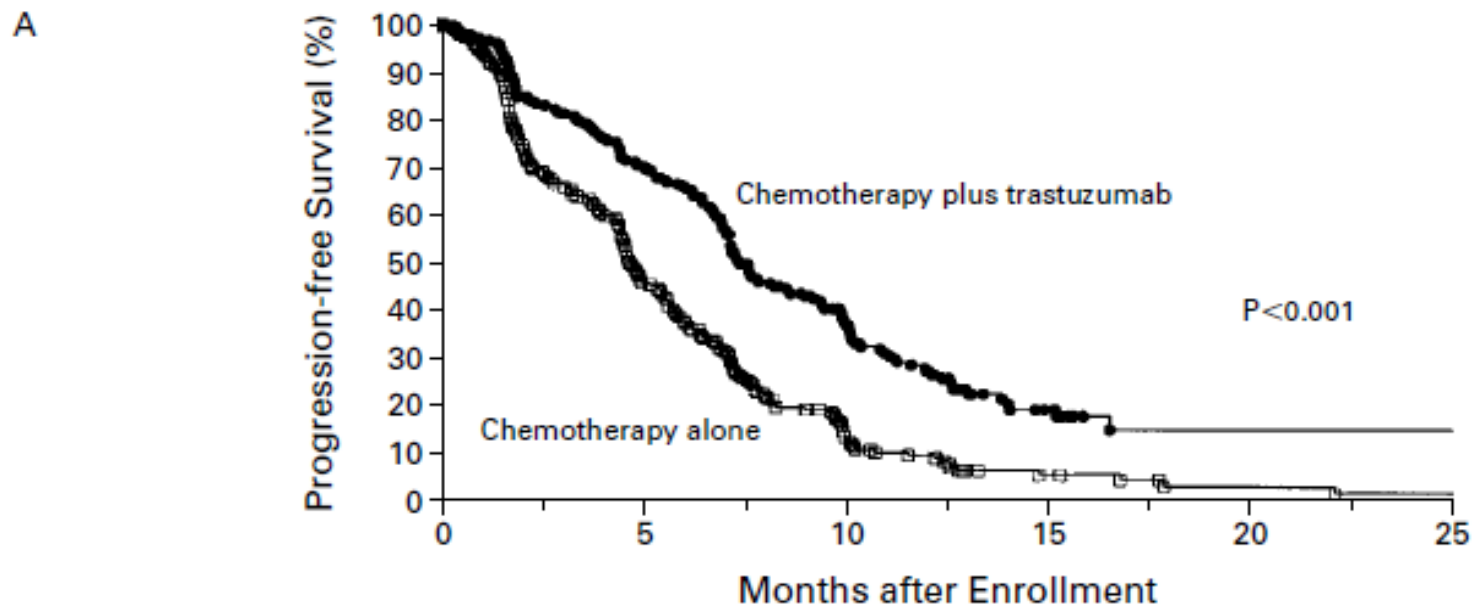
	Dysfonction VG	Insuffisance cardiaque	Utilisation fréquente
<b>Ac monoclonaux inhib. Tyr-K</b>			
Bevacizumab (Avastin)	3-10%	2-4%	++
Trastuzumab (Herceptin)**	2-28%	4%	+++
<b>Petites molécules inhib. Tyr-K</b>			
Imatinib (Glivec)	0,5-2%	1%	+
Dasatinib (Sprycel)	2-4	-	++
Sunitinib (Sutent)	8-15%	2,7-11%	+++
Lapatinib (Tyverb)	10%	1,5-2,2%	+
Sorafenib (Nexavar)	-	1%	
<b>Anti-TNK<math>\alpha</math></b>			
<b>Anti-Interleukines</b>			
<b>Interférons</b>			

(\* , anti-VEGF, HER2-inhib.)

(\*\* , surtout si associé aux anthracyclines  $\pm$  cyclophosphamide)

# Importance du trastuzumab (Herceptin®) dans le traitement des cancers du sein HER2+

Survie sans progression dans le cancer de sein métastasé :



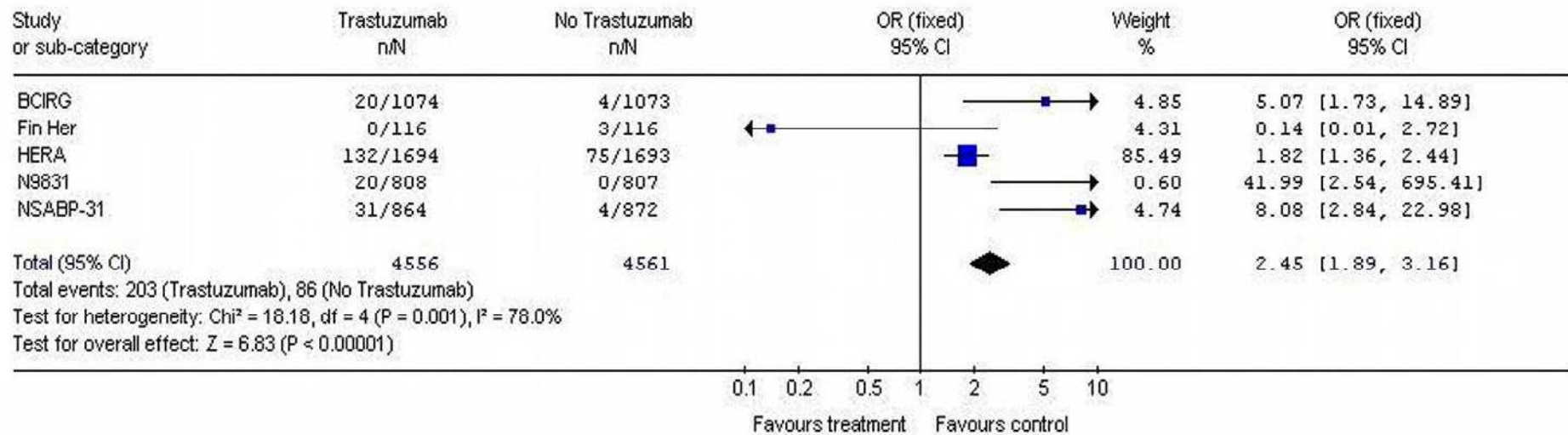
NO. AT RISK	0	5	10	15
Chemotherapy plus trastuzumab	235	152	63	15
Chemotherapy alone	234	103	25	6

# Cardiotoxicité du trastuzumab (Herceptin®)

	CANCER SEIN M+ Etude « pivot »	ADJUVANT 5 essais
	Trastuzumab concomittant à la chimio	Trastuzumab <u>après</u> la chimio
Dysfonction VG	28.0%	3-18.1%
IC NYHA III-IV	16.0%	4.5%

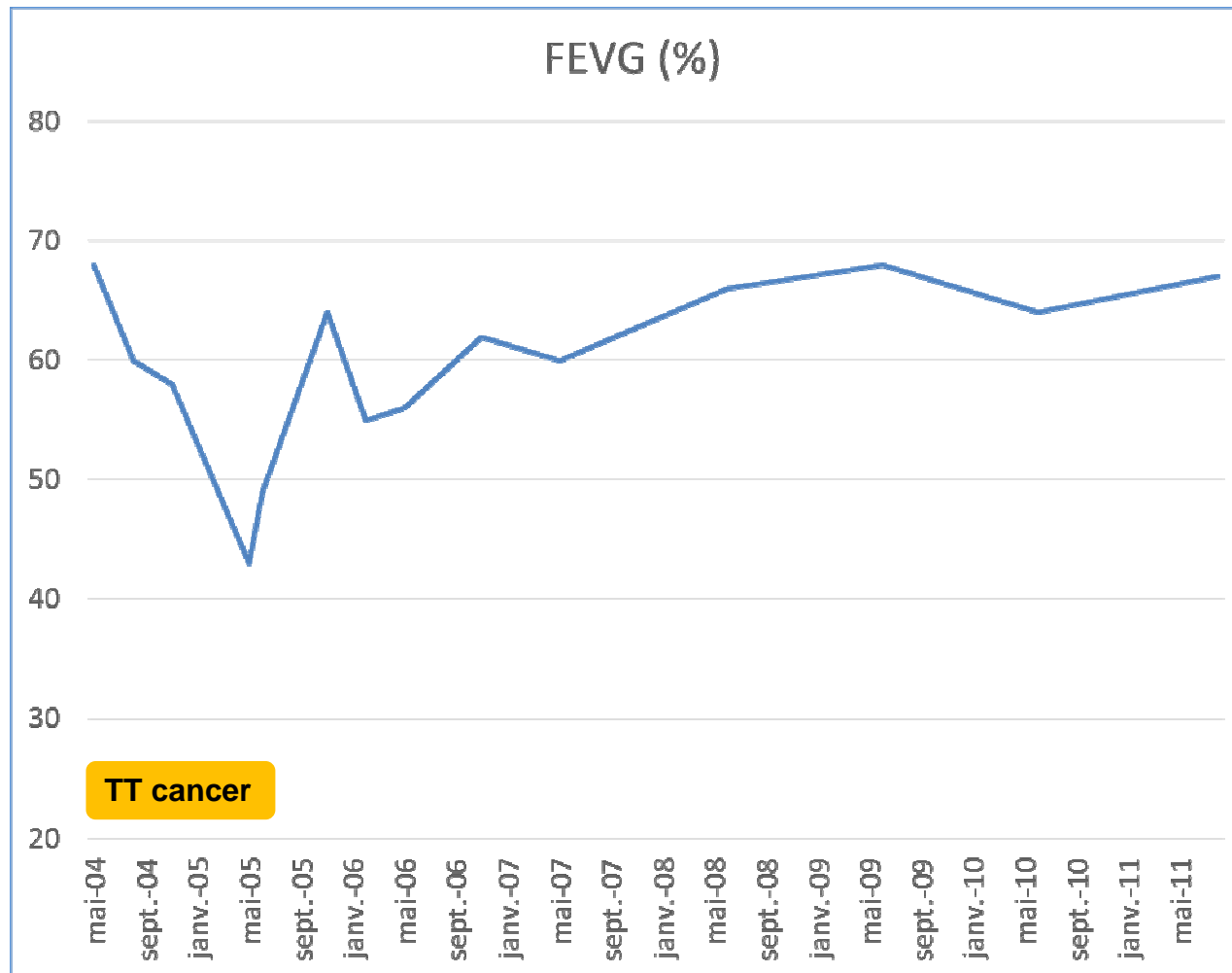
Slamon D et al. *New Engl J Med* 2001; 344: 783  
De Azambuja E et al. *Target Oncol* 2009

# Implication directe du trastuzumab (Herceptin®) dans la Cardiotoxicité



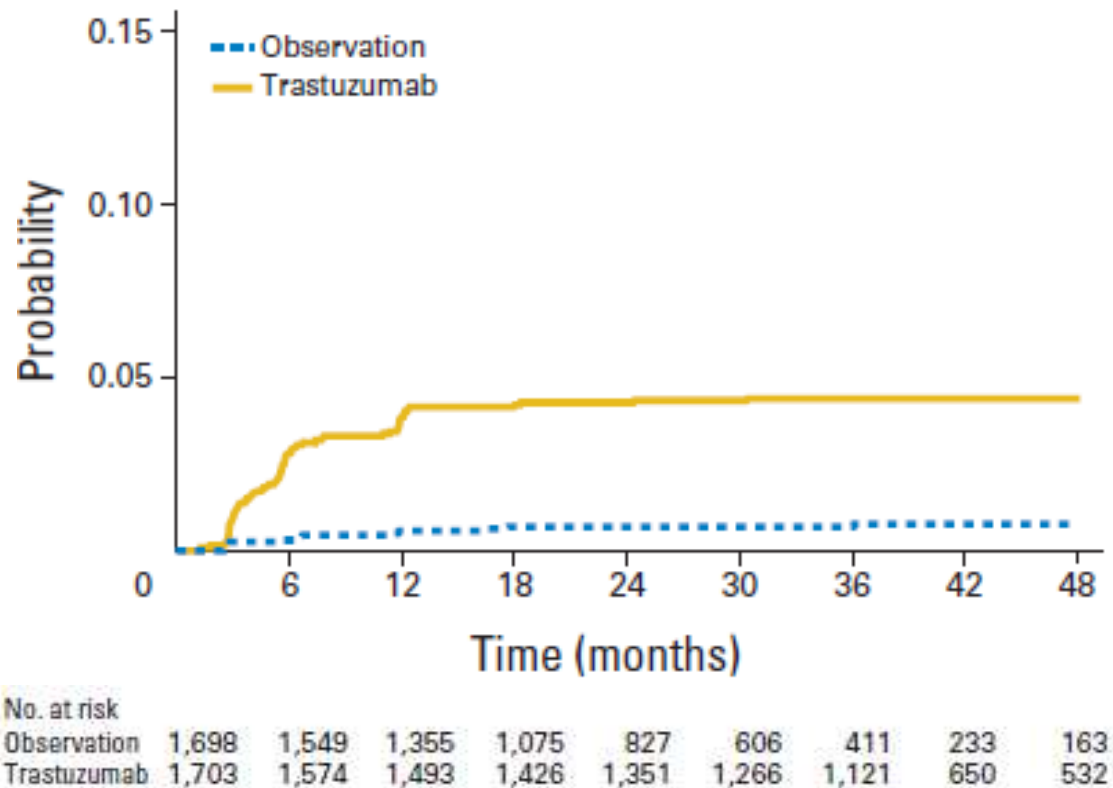


# Pronostic de la dysfonction VG sous trastuzumab (Herceptin®)



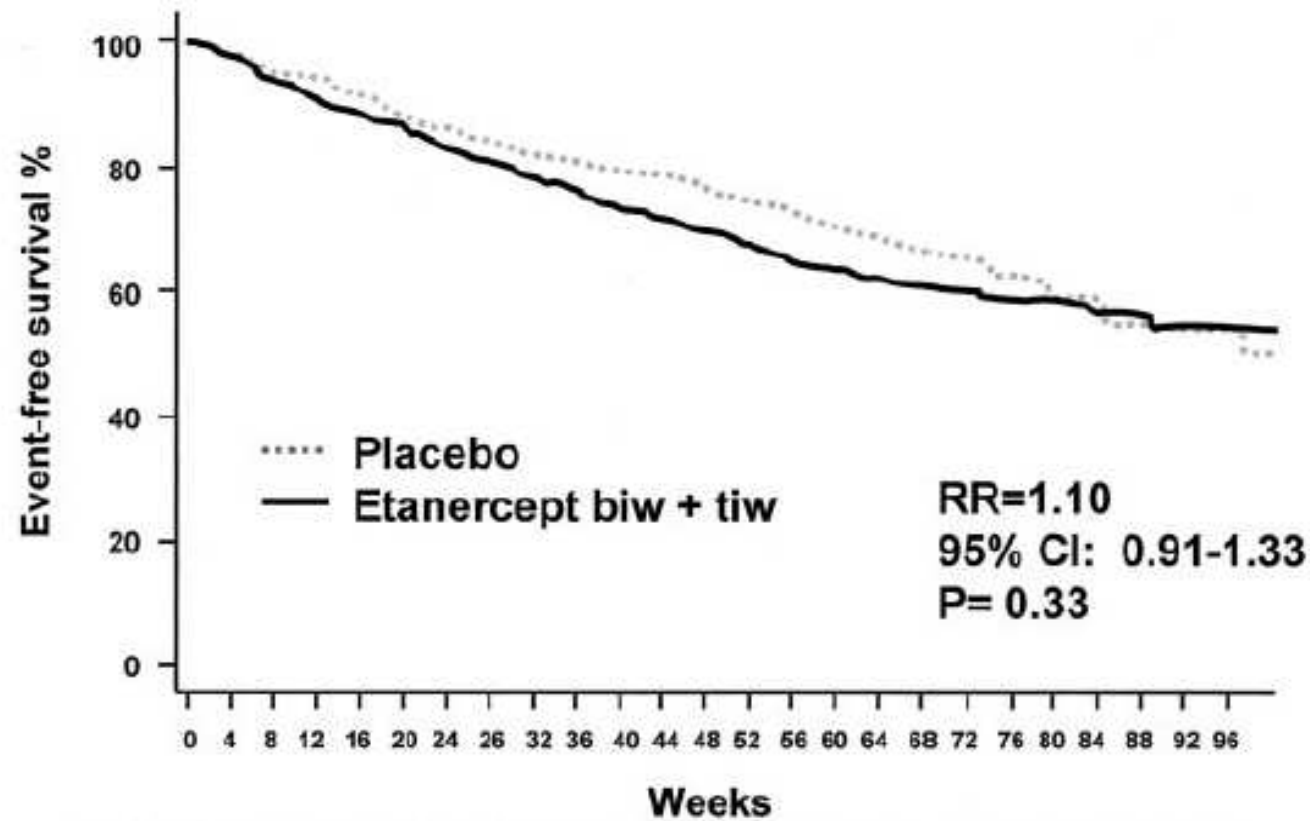
# Trastuzumab (Herceptin®) : toxicité « tardive »

Incidence des décès cardiaques, ou dysfonction VG sévères ou IC symptomatiques :



# Exemple : anti-TNF $\alpha$ et insuffisance cardiaque

Survie sans décès toutes causes ou hospitalisation pour IC (EP 2<sup>aire</sup>) :  
(issu du programme RENEWAL : RENAISSANCE+RECOVER)



# Rhumatismes inflammatoires, TNF $\alpha$ , maladies cardiovasculaires et athérosclérose

- TNF  $\alpha$  : cible dans les Rhumatismes inflammatoires (PR, SPA, psoriasique) et maladie inflammatoire intestinale (Crohn, RCH..)
- Dans les Rhumatismes inflammatoires
  - 2 X plus d' insuffisance cardiaque
  - 28% d' IDM en plus
  - Même après ajustement sur FDR CV traditionnels
- Facteurs spécifiques:
  - *Hyperhomocystéinémie*
  - *Dyslipidémie liée à la maladie*
  - *Inflammation vasculaire et mécanismes stimulant l'athérosclérose (Lymphocytes T, MTX et morbi-mortalité)*
  - *Effets indésirables médicamenteux*
  - *Taux circulants élevés de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF $\alpha$  qui lui-même aggrave le risque cardiovasculaire par ses effets propres*

# Registres des rhumatismes inflammatoires : anti-TNF $\alpha$ et insuffisance cardiaque

Wolfe et al. Am J Med 2004.	Listing et al. Arthritis and Rheum 2008.	Jacobsson et al. J Rheumatol 2005.	Dixon et al. Arthritis and Rheum 2007.
<i>Registre USA</i>	<i>Registre allemand</i>	<i>Registre suédois</i>	<i>Registre britannique</i>
Prevalence of HF (DMA vs anti TNF $\alpha$ ) 3.9% vs 2.8%	<i>FDR de développement d'IC</i> Age, MCV? BMI, DAS28, COX inh <i>FDR d'aggravation</i> Male, corticoïdes,		
Pas d'effet des anti TNF $\alpha$	Pas d'effet des anti TNF $\alpha$ dans l'initiation et la progression de l'IC	Anti-TNF $\alpha$ réduit le risque d'IC !	Anti TNF $\alpha$ réduit le risque d'IDM chez les répondeurs

# Conclusion

- Les cardiomyopathies médicamenteuses existent (anthracyclines, trastuzumab, sunitimib) ⇒ *étude rapport bénéfices / risques*
- Toxicité directe ou mauvaise tolérance cardiaque (cardiopathie connue ou pas)
- Développement de nombreux nouveaux médicaments à effet indésirables imprévisibles ; essais thérapeutiques (effectifs et durée de suivi) ne permettent pas observation d'effets indésirables rares
- Jusqu'à preuve du contraire, toute symptomatologie ou pathologie cardiaque doit faire évoquer imputabilité d'un médicament  
⇒ pharmacovigilance