

En pratique

Conduite à tenir lors de l'utilisation des anthracyclines

- Bilan cardiaque préalable avant l'introduction d'une anthracycline
- Echo cardiaque régulière pendant le traitement : toutes les 2 cures
- Ionogramme avant chaque injection d'anthracycline afin de détecter des troubles électrolytiques qui majoreraient la toxicité cardiaque

Prévention

- **Limitation de la dose cumulée totale : voir tableau ci—contre**

- **Modification du schéma d'administration**

→ Une **perfusion lente** sur plusieurs heures permet de réduire les pics sériques toxiques sans altérer l'effet thérapeutique. L'administration se fait à **débit constant** (pousse seringue) en adoptant un débit minimal de 1ml/heure

- **Les médicaments protecteurs :**

Certains Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (enalapril) ou bêtabloquants (metoprolol) pourraient avoir un rôle protecteur, mais ne sont pas indiqués à l'heure actuelle.

- **Les analogues des anthracyclines**

L'encapsulation au sein de structures liposomales permettrait une meilleure pénétration des tissus tumoraux et une moindre accumulation au niveau myocardique.

Doses cumulées

	Facteur de conversion « équivalent doxo »	ENFANT
Doxorubicine	2	450 mg/m ²
Daunorubicine	1	900mg/m ²
Idarubicine	4	225mg/m ²
Epirubicine	1	900mg/m ²
Mitoxantrone	4.4	200 mg/m ²

Cardioxane®

- Le Cardioxane® n'est plus indiquée chez l'enfant (communiqué Afssaps du 01/09/2011)
- Il est strictement réservé aux patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique

Réseau RESILIAENCE

Cardiotoxicité des Anticancéreux

Anthracyclines

Anthracènediones

Année : 2012

version 1

Plaquette disponible sur
canceraquitaine.org

Anthracyclines

⇒ Agents intercalants de l'ADN, inhibiteurs de la topoisomérase II, induisant la formation de radicaux libres

- Daunorubicine CERUBIDINE®
- Doxorubicine ou adriamycine ADRIBLASTINE®, DOXORUBICINE®
- Epirubicine FARMORUBICINE®
- Idarubicine ZAVEDOS®

Formes liposomales d'anthracyclines

- Daunorubicine liposomale DAUNOXOME®
- Doxorubicine liposomale CAELYX® MYOCET®

⇒ A ce jour (1er semestre 2012 ces formes liposomales ne sont plus disponibles en France)

Anthracènedione

⇒ inhibiteur de la topoisomérase II,

- Mitoxantrone NOVANTRONE®

Aigüe

Elle apparaît dès l'administration ou dans les 48 heures. Elle est liée à une libération de catécholamine et d'histamine ainsi qu'à une modification de l'équilibre hydro-électrique de la cellule. Elle se manifeste par des troubles du rythme et de la conduction :

Tachycardie sinusale, **trouble du rythme supra ventriculaire**, trouble de la repolarisation, trouble du rythme ventriculaire, trouble de la conduction.

Cette toxicité aigüe est potentialisée par les troubles électrolytiques et reste très rare chez l'enfant

Subaigüe

Elle apparaît quelques semaines après voire quelques mois. Elle est **peu fréquente chez l'enfant**. Elle se caractérise par une péricardite, une myocardite aiguë avec insuffisance cardiaque gauche aiguë ou par une myopéricardite.

Chronique

Elle est **multifactorielle**. La toxicité chronique apparaît dès la première année après le traitement et jusqu'à 15 ans après (en raison d'un taux de guérison de plus en plus élevé) et peut aboutir à un tableau **d'insuffisance cardiaque congestive**. Elle est retrouvée dans 5 à 10% des cas

Elle est due à :

- Production de radicaux libre oxygénés : oxydation des lipides polyinsaturés membranaires
- Rupture de l'homéostasie calcique
- Inhibition de l'expression des gènes codant pour les protéines contractiles du myocarde
- Rupture de l'homéostasie du fer cardiaque

Chez 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**. Cependant l'hypertrophie myocardique et la dilatation des cavités est moins importante que chez l'adulte.

Une diminution de la compliance ventriculaire gauche et diminution du volume du ventricule gauche sont constatées.

La toxicité est liée à la dose cumulée (dès 240mg/m² de doxorubicine chez l'enfant). L'insuffisance cardiaque congestive et la cardiomyopathie restrictive augmentent avec le temps.

L'atteinte est plus fréquente si le traitement se fait avant l'âge de 4 ans.

Diagnostic

Les différentes stratégies pour dépister la survenue de l'insuffisance cardiaque sont basées sur la pratique de l'ECG, du calcul de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), du dosage de la troponine et du BNP (B-type natriuretic peptide). La **mesure de la FEVG** reste l'outil le plus couramment utilisé dans le dépistage de la dysfonction ventriculaire gauche chez des patients sous ou ayant reçu des anthracyclines. Il est nécessaire d'arrêter les anthracyclines en cas de diminution de 10 % de la FEVG (cela entre deux examens) ou si la FEVG est <45%.

Facteurs de risque

- Combinaison à d'autres anticancéreux cardiotoxiques
- Antécédents de radiothérapie thoracique, médiastinale ou pathologie cardiovasculaire
- Ages extrêmes : < **4ans**
- Femmes