

Coeur et cancer: faut-il s'en faire

Warner Mampuya MD, PhD, FRCPC

Professeur titulaire de médecine

Directeur du programme de réadaptation cardiaque

Responsable de l'unité de cardio-oncologie

Université de Sherbrooke

CIUSSS de l'Estrie – Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke

Divulgation de conflits d'intérêts potentiels

Afin de respecter les règles d'éthique en vigueur, je déclare que je n'ai aucun conflit d'intérêt potentiel avec une société commerciale.

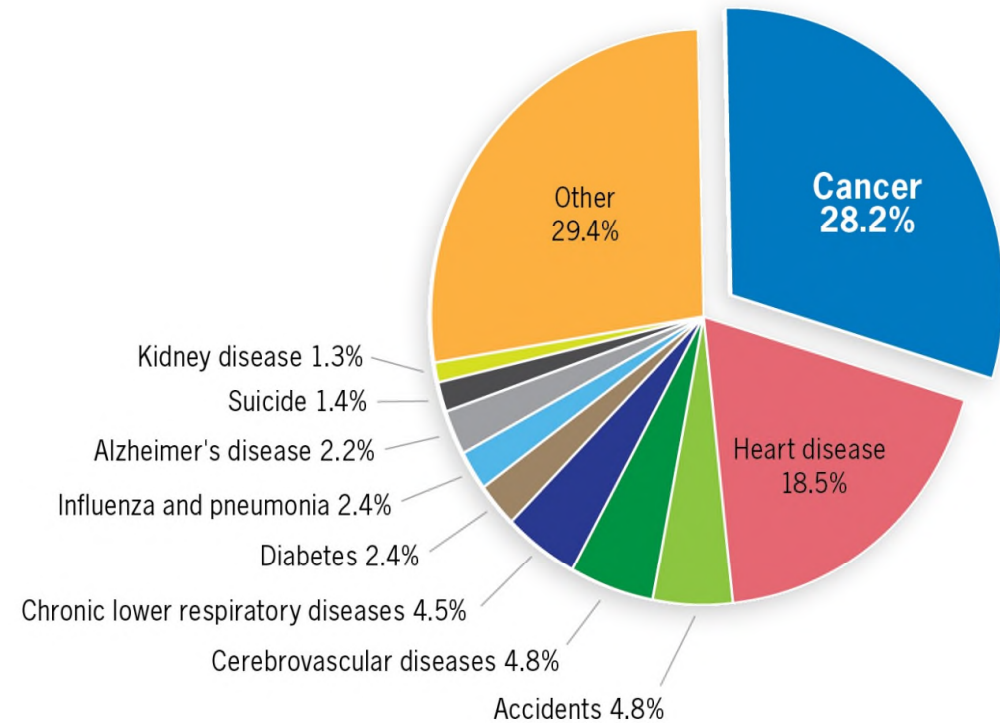
Warner Mampuya

Objectifs d'apprentissage

- Décrire l'impact du cancer et de ses traitements sur l'évolution cardiaque
- Identifier les facteurs de risque de morbidité cardiaque
- Discuter des options pour la prévention de morbidité cardiaque

Le cancer au Canada

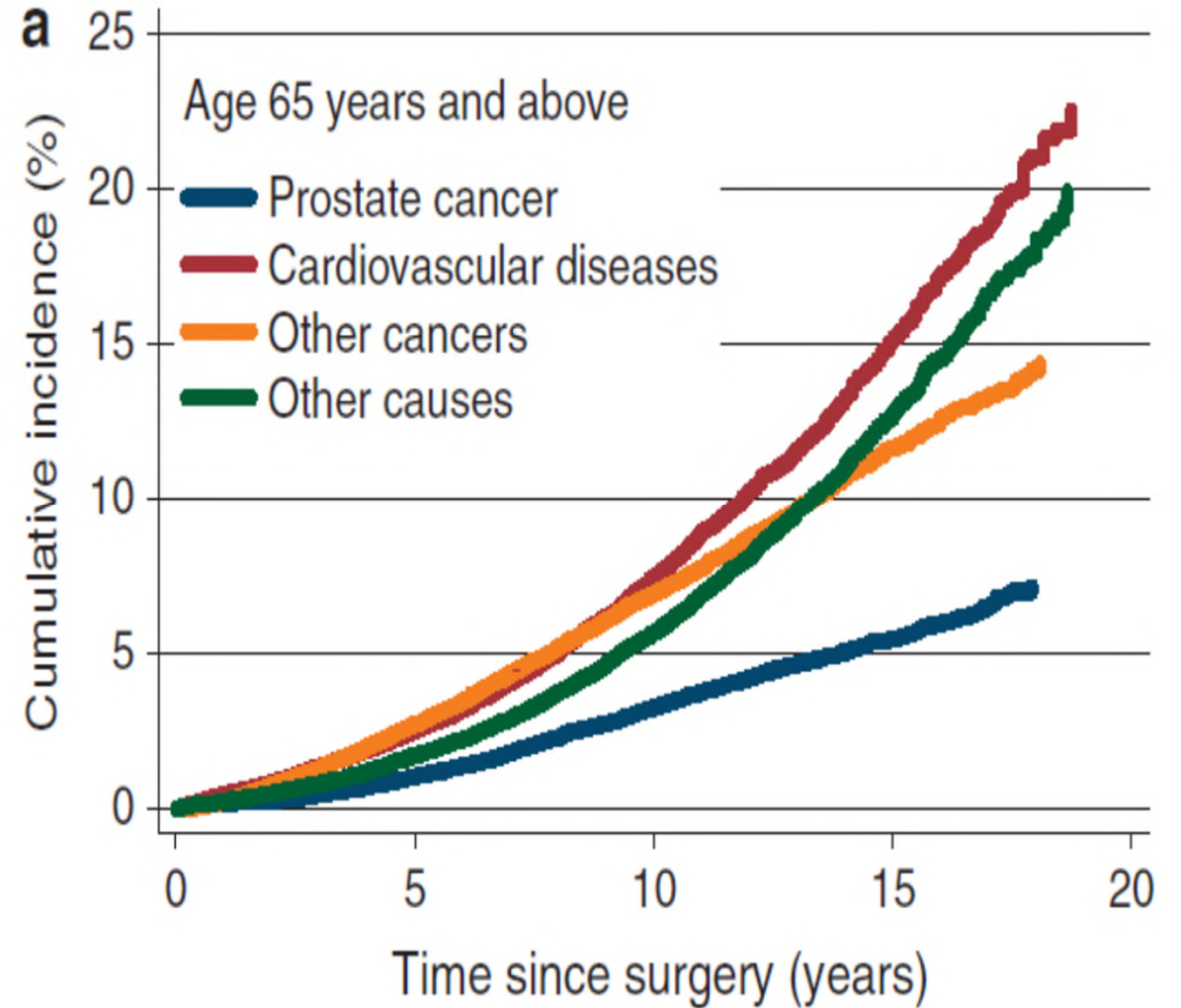
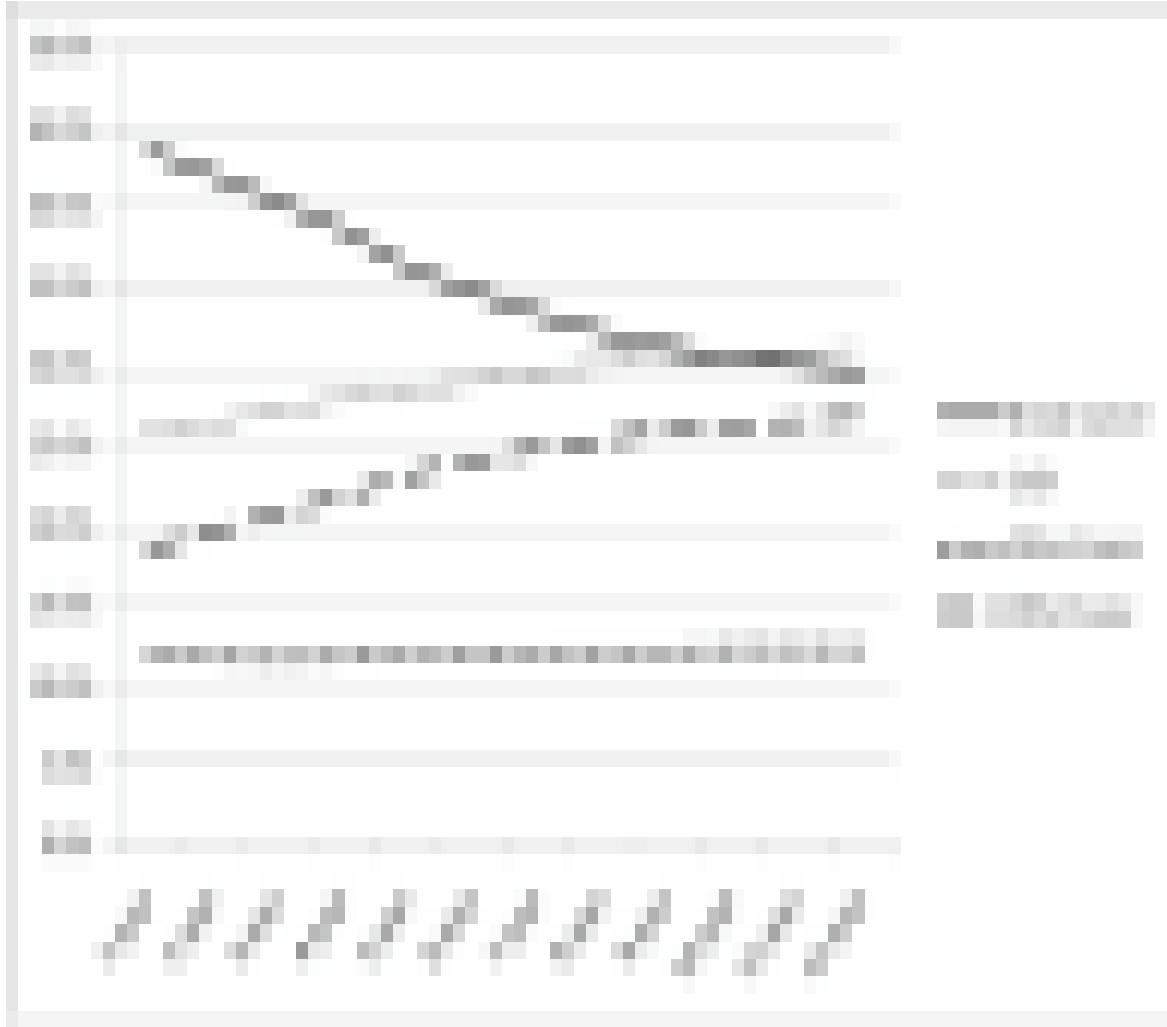
FIGURE 4.1 Proportion of deaths due to cancer and other causes, Canada, 2019



Note: The total of all deaths in 2019 in Canada was 284,082

Data source: Statistics Canada. [Table 13-10-0394-01](#) Leading causes of death, total population, by age group (accessed November 26, 2020)

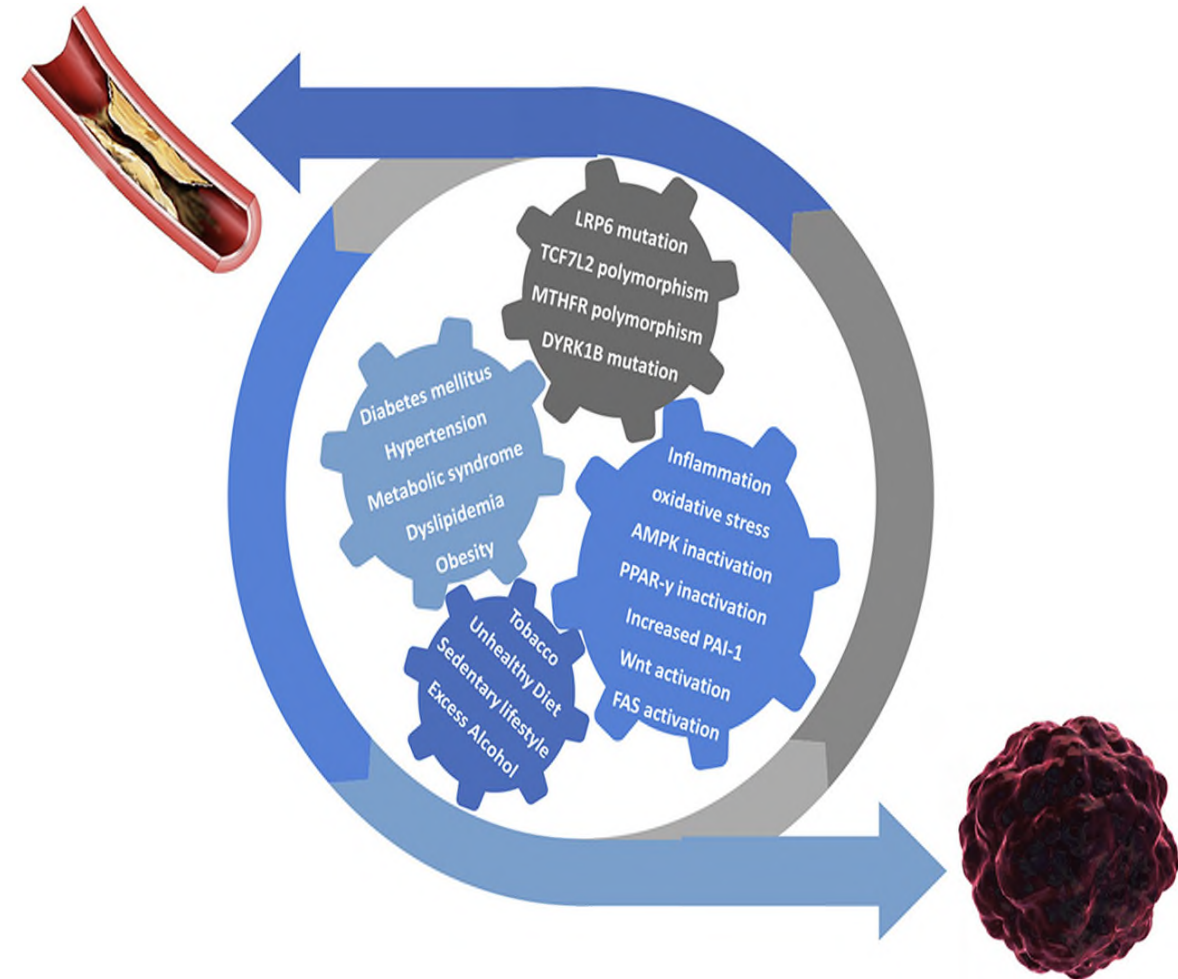
Mortalité chez les survivants de cancer



Cancer et maladie cardiovasculaire

Co-Morbidity	n (%)
Hypertension	269 (56.7)
Dyslipidemia	237 (50)
Diabetes	67 (14)
Tachycardia/pacemaker	85 (10.1)
Atrial fibrillation	48 (18)
Syncope	16 (3.4)
CAD	44 (9.3)
CHF	50 (10.5)
VTE/DVT/PE	31 (6.5)
Total Patients ^a	474

- Facteurs de risques communs ente MCV et de cancer
- État pro-inflammatoire chronique
- Patients oncologiques souvent mal traités sur le plan cardiologique
- Cancer et MCV: les 2 causes les plus fréquentes de décès
- Les patients avec un nouveau diagnostic de cancer ont un risque plus élevé de mortalité cardiovasculaire
- La MCV parfois précède le diagnostic de cancer et peut aussi être la complication d'une thérapie anti-cancéreuse.



Comorbidités cardiovasculaires chez les patients oncologiques

Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology

Sadeer G. Al-Kindi, MD, and Guilherme H. Oliveira, MD

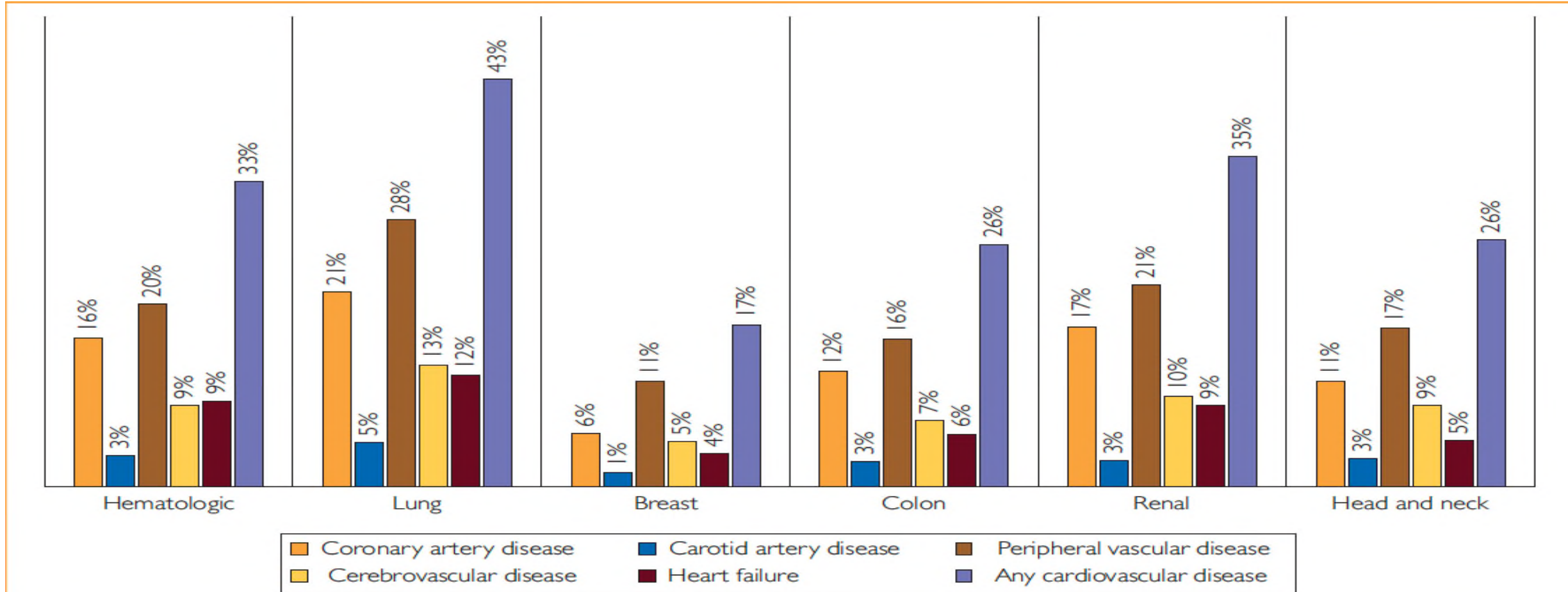
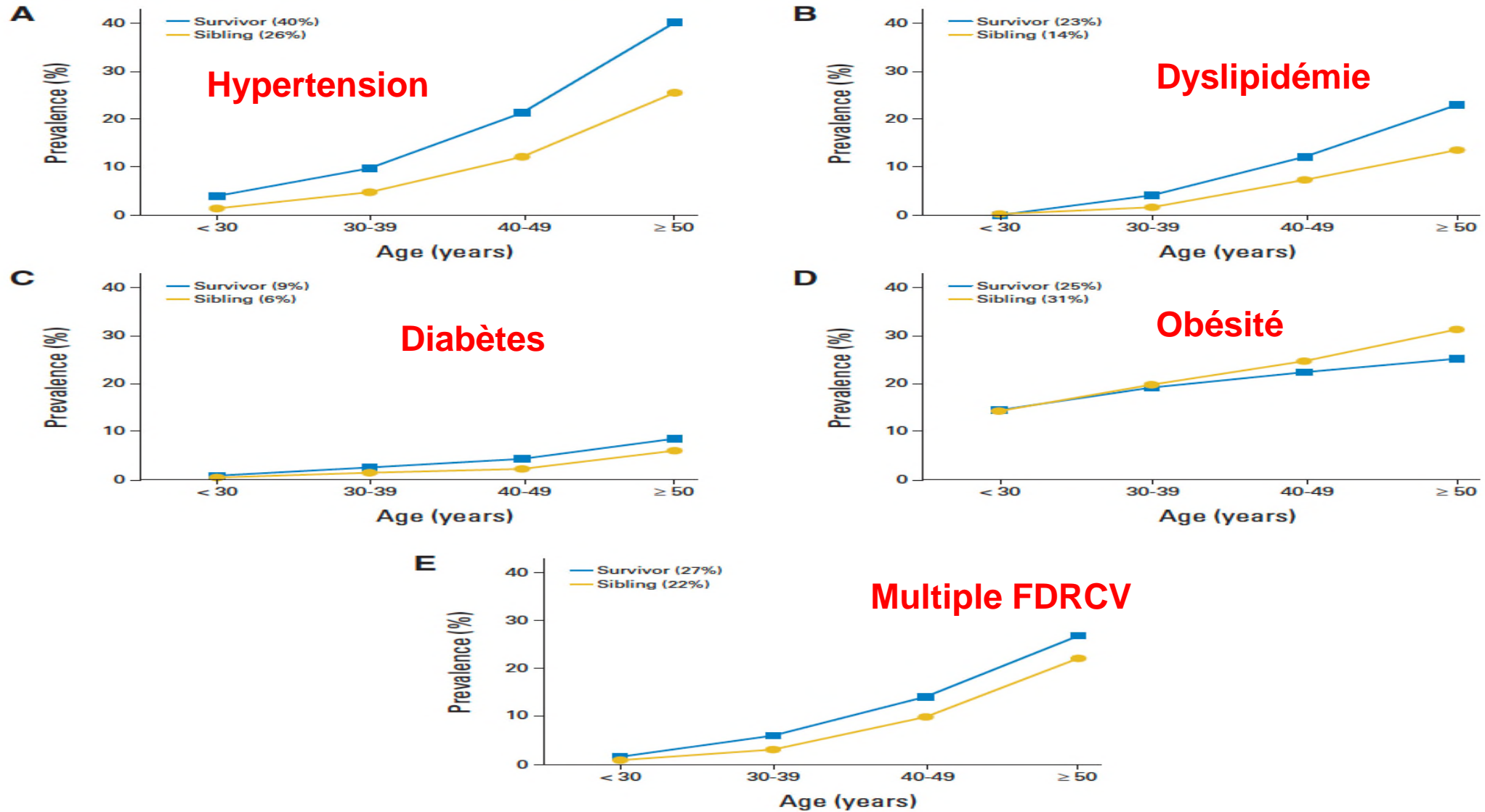


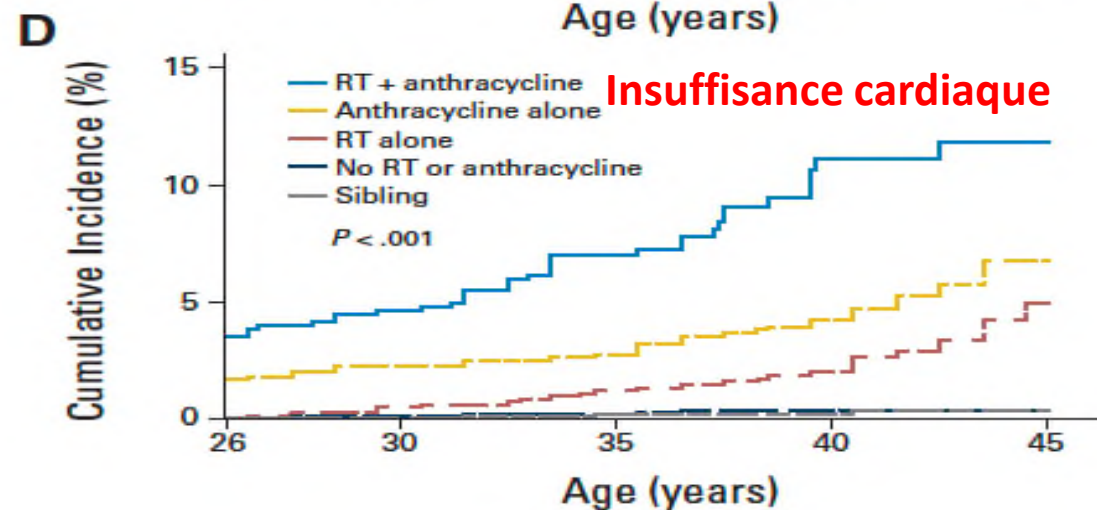
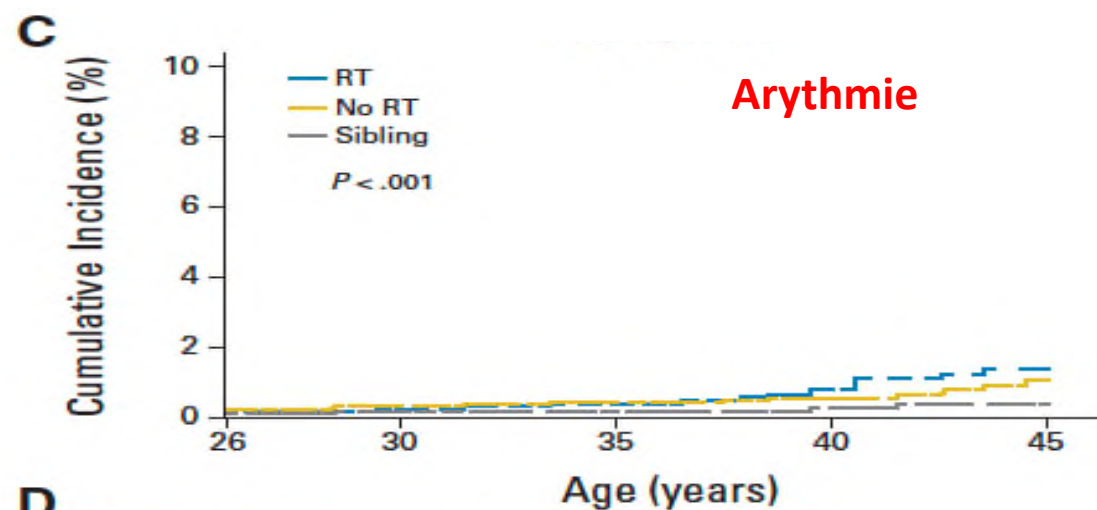
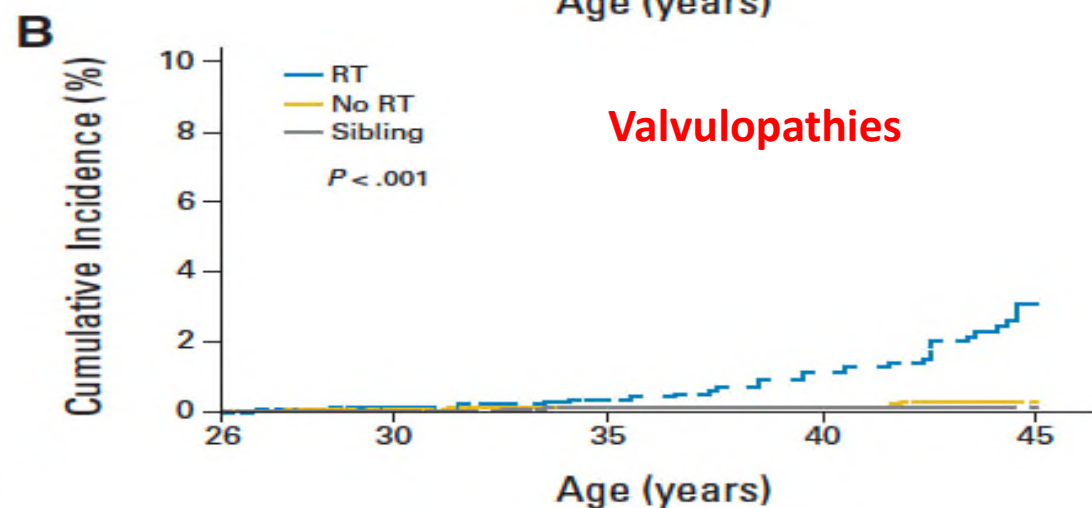
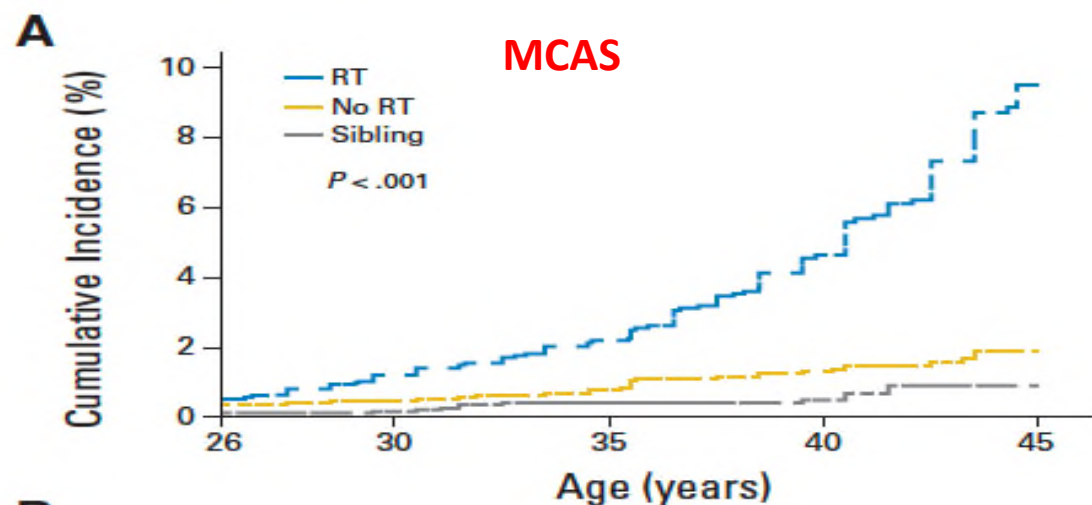
FIGURE 1. Prevalence of cardiovascular diseases by type of malignancy.

Facteurs de risque cardiovasculaires chez les survivants de cancer



Modifiable Risk Factors and Major Cardiac Events Among Adult Survivors of Childhood Cancer

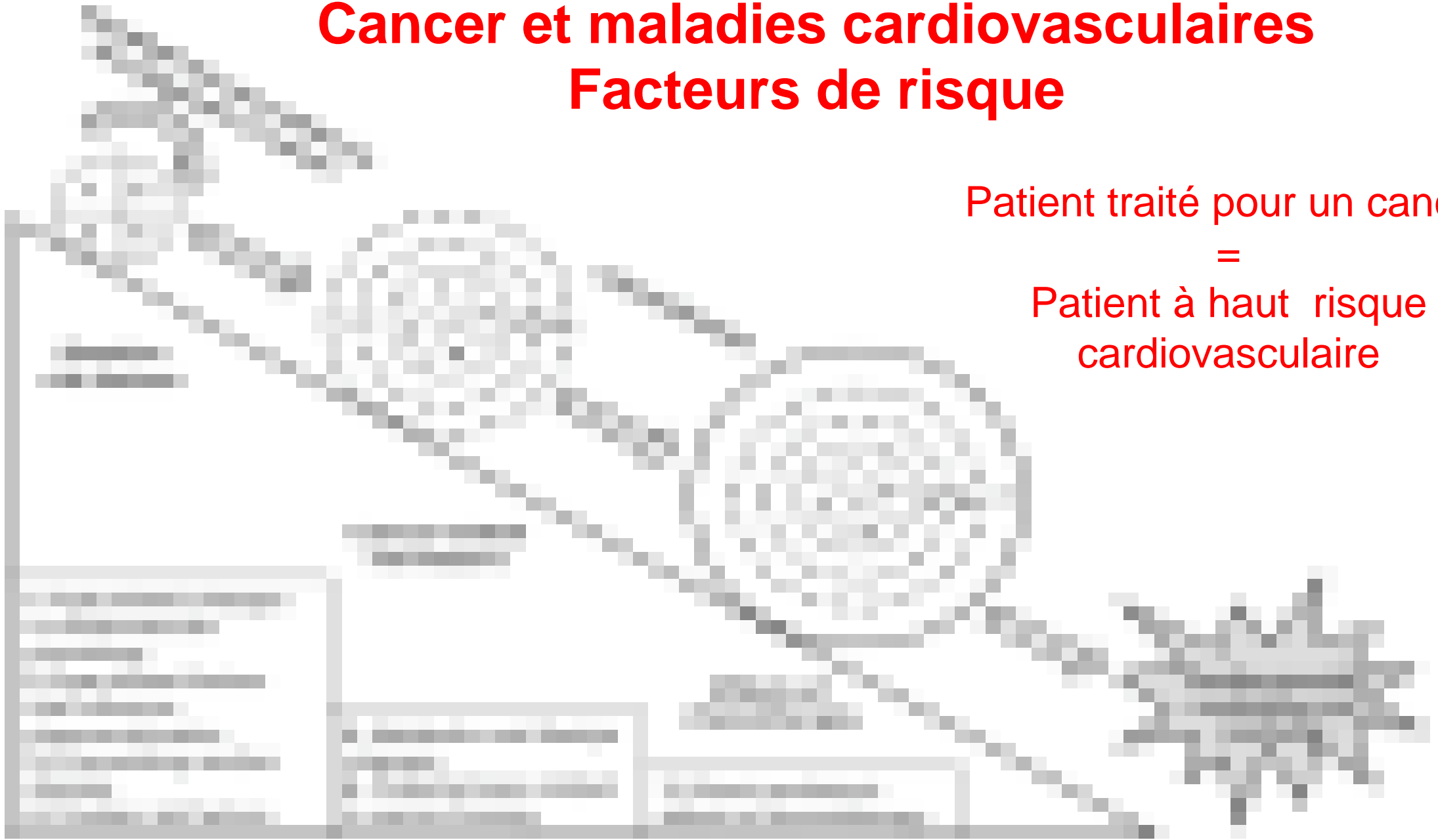
Gregory T. Armstrong, Kevin C. Oeffinger, Yan Chen, Toana Kawashima, Yutaka Yasui, Wendy Leisenring, Marilyn Stovall, Eric J. Chow, Charles A. Sklar, Daniel A. Mulrooney, Ann C. Mertens, William Border, Jean-Bernard Durand, Leslie L. Robison, and Lillian R. Meacham



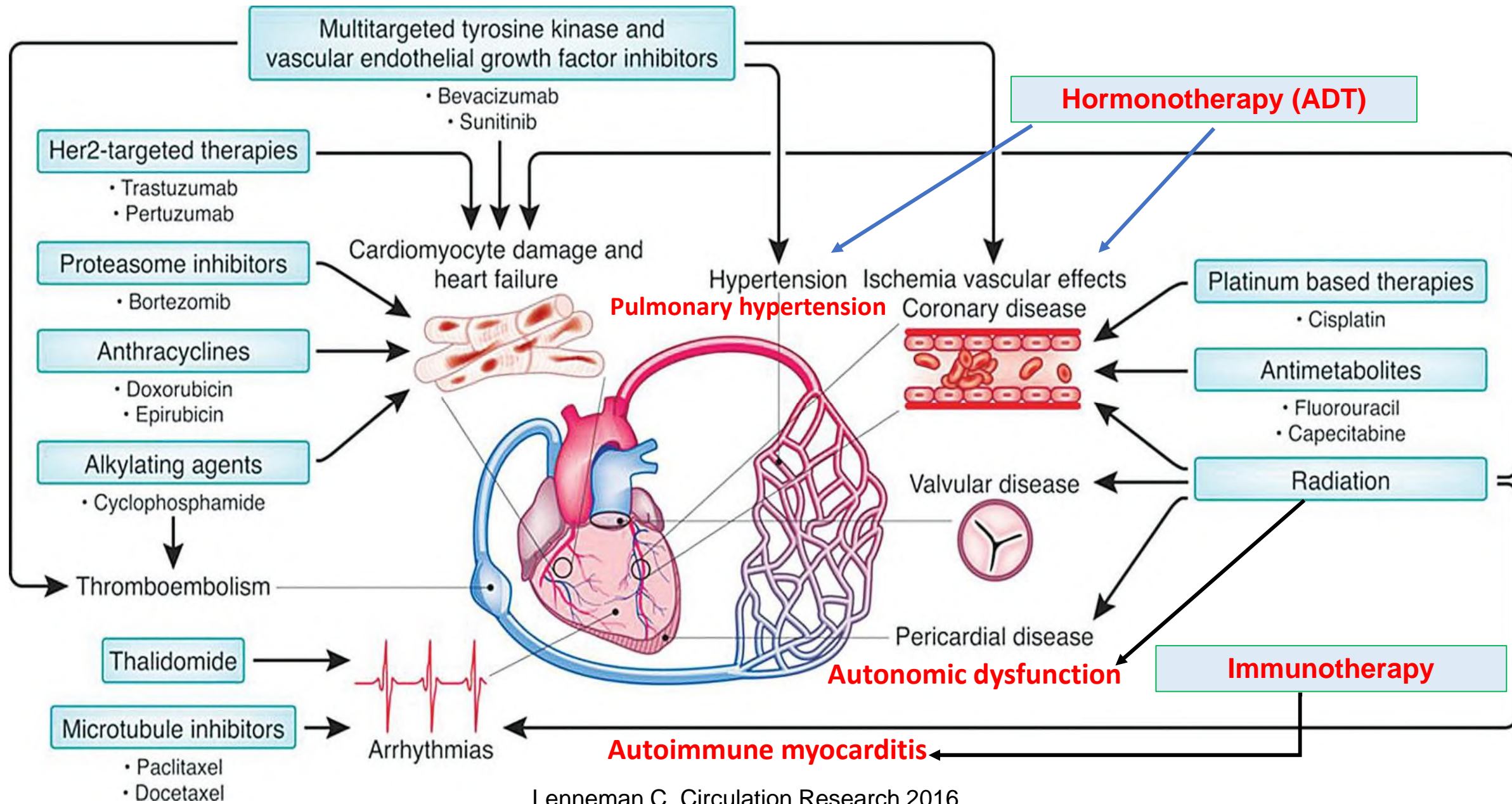
Cancer et maladies cardiovasculaires

Facteurs de risque

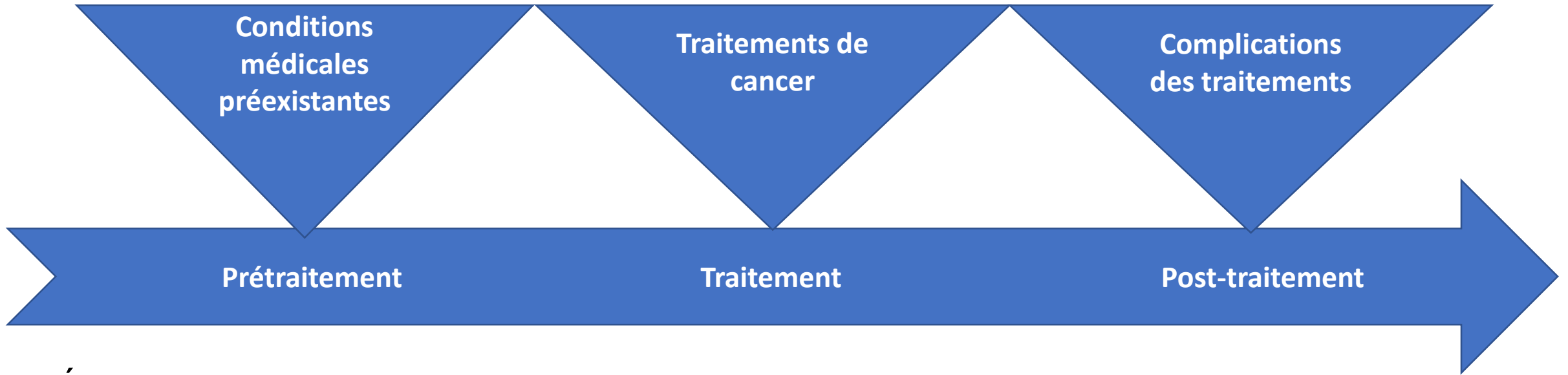
Patient traité pour un cancer
=
Patient à haut risque
cardiovasculaire



Complications cardiovasculaires des traitements anti-cancéreux



Prise en charge cardiologique des patients oncologiques

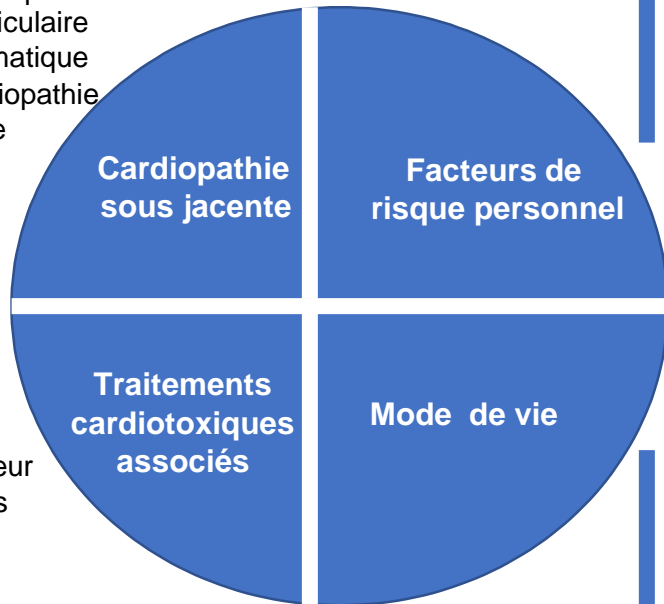


- Évaluer le risque de toxicité cardiaque
- Organiser le dépistage des complications cardiovasculaires selon les molécules utilisées
- Mettre en place une stratégie de cardioprotection si possible pour éviter les complications sérieuses
- Traiter la survenue d'une cardiotoxicité
- Contrôler les comorbidités pour améliorer la survie
- Permettre au patient d'avoir le traitement anti-cancéreux le plus efficace en prévenant au maximum le risque de cardiotoxicité.

Stratification du risque cardiovasculaire

Les facteurs de risques de toxicité myocardique liés au patient

- Insuffisance cardiaque
- Dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique
- Tout type de cardiopathie
- Trouble du rythme



- Traitement antérieur par anthracyclines
- Radiothérapie médiastinale ou thoracique

- Age <18 ans ou >65ans
- HTA
- Diabète
- Dyslipidémie
- Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires

- Tabagisme
- Intoxication alcoolique
- Obésité
- Sédentarité

Les facteurs de risques de toxicité myocardique liés à la chimiothérapie

Therapy-related factors

Low risk of cardiotoxicity

Lower dose AC (e.g. doxorubicin <200 mg/m², epirubicin <300 mg/m²), liposomal formulations
Trastuzumab without AC

Medium risk of cardiotoxicity

Modest-dose AC (doxorubicin 200–400 mg/m² and epirubicin 300–600 mg/m²)

AC followed by trastuzumab

VEGF tyrosine kinase inhibitors

Second- and third-generation Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors

Proteasome inhibitors

Combination immune checkpoint inhibitors

High risk of cardiotoxicity

Simultaneous AC and trastuzumab

High-dose AC (doxorubicin ≥400 mg/m² or epirubicin ≥600 mg/m²)

Modest-dose AC plus left chest radiation therapy

Elevated cardiac troponin post-AC prior to HER2-targeted therapy

High-dose radiation therapy to central chest including heart in radiation field ≥30 Gy

VEGF tyrosine kinase inhibitors following previous AC chemotherapy

Chimiothérapie et toxicité myocardique

Cardiotoxicité Clinique:

- ↓ FEVG >10% de par rapport à la valeur de base **avec** une valeur **inférieure** à 50 %

Cardiotoxicité infraclinique:

- ↑Troponine > 99^e percentile
- ↓SLG >15%

Table 6 Proposed diagnostic tools for the detection of cardiotoxicity

Technique	Currently available diagnostic criteria	Advantages	Major limitations
Echocardiography: - 3D-based LVEF - 2D Simpson's LVEF - GLS	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF: >10 percentage points decrease to a value below the LLN suggests cardiotoxicity. • GLS: >15% relative percentage reduction from baseline may suggest risk of cardiotoxicity. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wide availability. • Lack of radiation. • Assessment of haemodynamics and other cardiac structures. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inter-observer variability. • Image quality. • GLS: inter-vendor variability, technical requirements.
Nuclear cardiac imaging (MUGA)	<ul style="list-style-type: none"> • >10 percentage points decrease in LVEF with a value <50% identifies patients with cardiotoxicity. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reproducibility. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cumulative radiation exposure. • Limited structural and functional information on other cardiac structures.
Cardiac magnetic resonance	<ul style="list-style-type: none"> • Typically used if other techniques are non-diagnostic or to confirm the presence of LV dysfunction if LVEF is borderlines. 	<ul style="list-style-type: none"> • Accuracy, reproducibility. • Detection of diffuse myocardial fibrosis using T1/T2 mapping and ECVF evaluation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited availability. • Patient's adaptation (claustrophobia, breath hold, long acquisition times).
Cardiac biomarkers: - Troponin I - High-sensitivity Troponin I - BNP - NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> • A rise identifies patients receiving anthracyclines who may benefit from ACE-Is. • Routine role of BNP and NT-proBNP in surveillance of high-risk patient needs further investigation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Accuracy, reproducibility. • Wide availability. • High-sensitivity. 	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficient evidence to establish the significance of subtle rises. • Variations with different assays. • Role for routine surveillance not clearly established.

Cardiotoxicité myocardique des anthracyclines

- **Cardiotoxicité:**

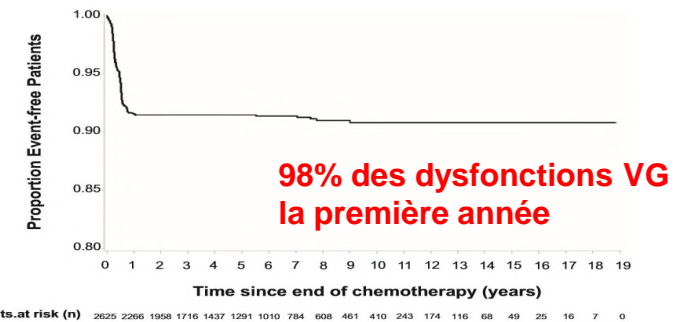
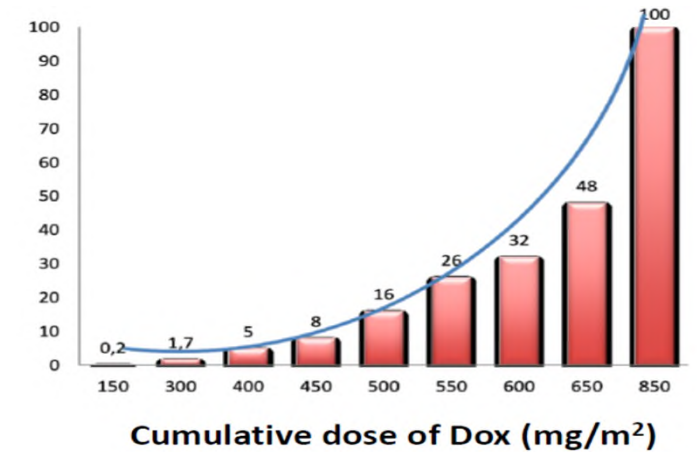
- Le risque de cardiotoxicité augmente avec la dose utilisée.
- Radiothérapie, autres chimiothérapies cardiotoxiques (alkylants, thérapies ciblées), MCV préexistantes, facteurs génétiques.

- **Moment de survenue:**

- Rarement pendant la chimiothérapie
- L'insuffisance cardiaque clinique survient généralement tardivement.
- La dysfonction VG asymptomatique lorsqu'elle est recherchée survient essentiellement pendant la première année suivant la chimiothérapie.

- **Pronostic:**

- Un des plus mauvais pronostic parmi les cardiopathies dilatées non ischémiques



UNDERLYING CAUSES AND LONG-TERM SURVIVAL IN PATIENTS WITH INITIALLY UNEXPLAINED CARDIOMYOPATHY

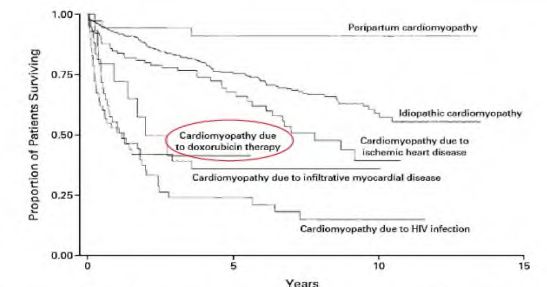


Figure 1. Adjusted Kaplan-Meier Estimates of Survival According to the Underlying Cause of Cardiomyopathy. Only idiopathic cardiomyopathy and cardiomyopathy due to causes for which survival was significantly different from that in patients with idiopathic cardiomyopathy are shown.

Cardiotoxicité myocardique des anthracyclines

Surveillance

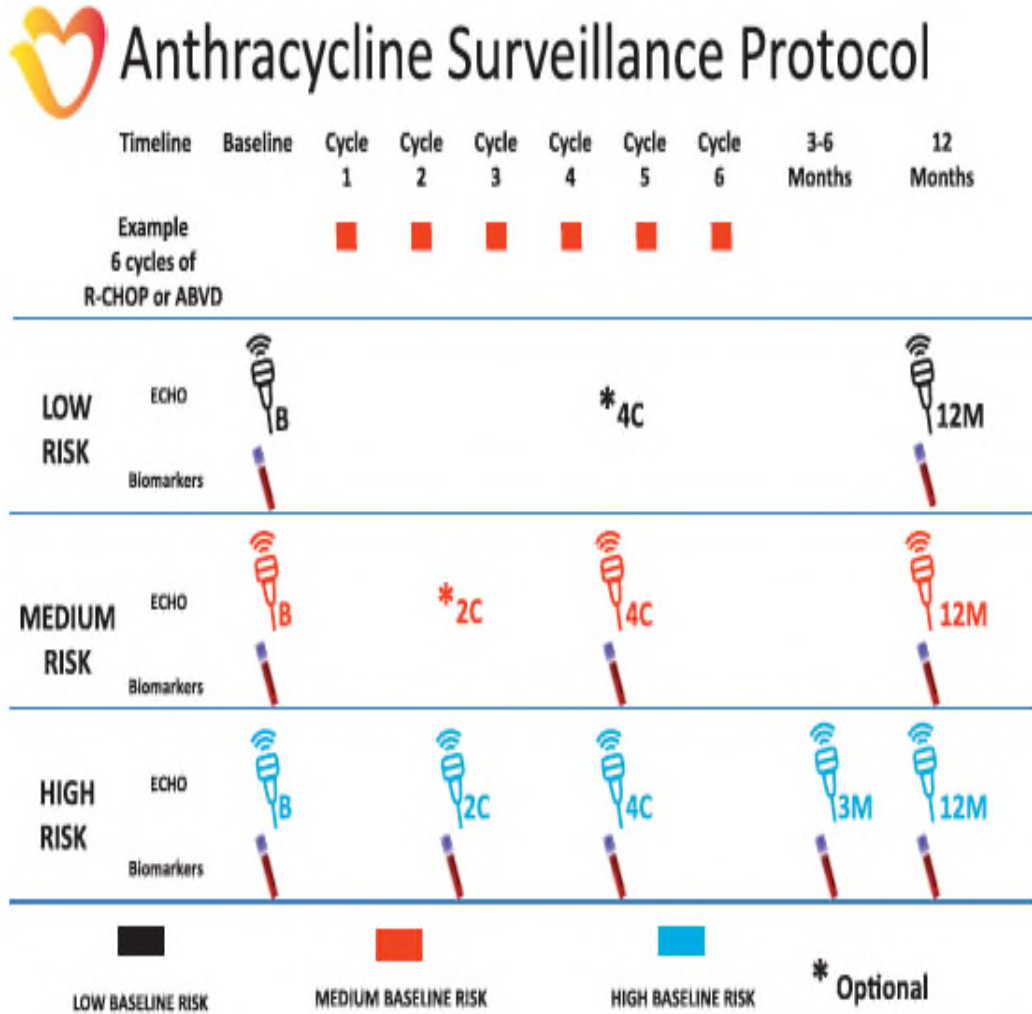
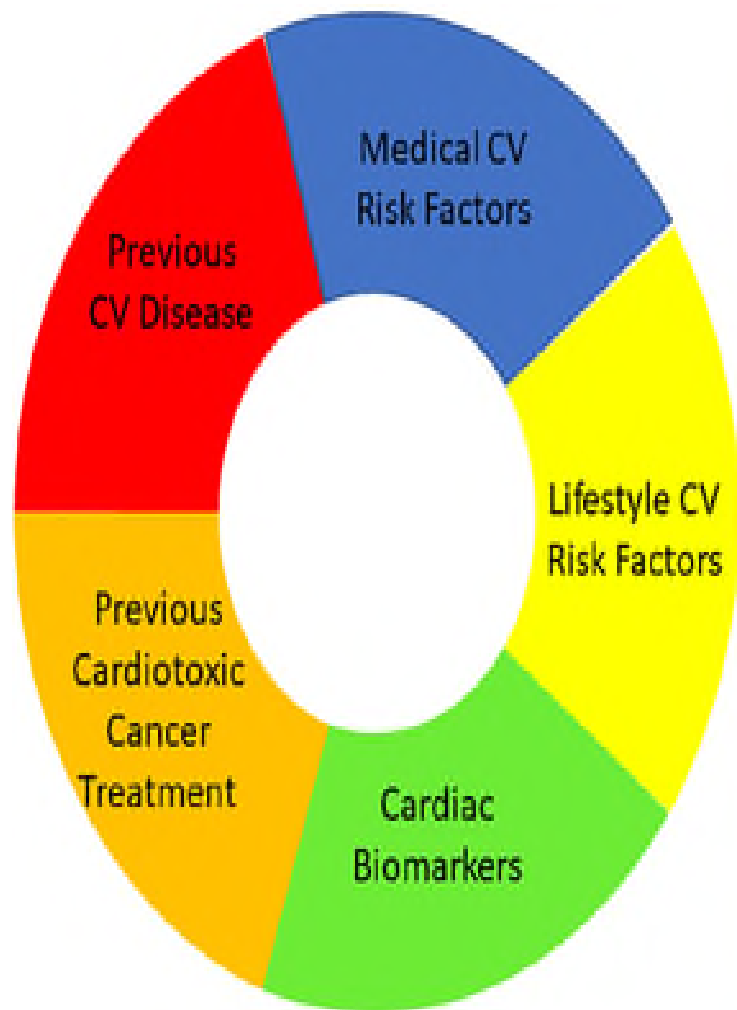


Table 4 Echocardiographic surveillance during and after anthracycline chemotherapy

Baseline risk of cardiotoxicity	During chemotherapy	Following chemotherapy
Low	<ul style="list-style-type: none"> Baseline Following cycle completing cumulative lifetime dose of 240 mg/m² doxorubicin or equivalent^a Every additional 100 mg/m² doxorubicin above 240 mg/m² or every 2 cycles 	<ul style="list-style-type: none"> 12 months after final cycle 5 yearly review
Medium	<ul style="list-style-type: none"> Baseline Following 50% of planned total treatment or every 2 cycles (optional) Following cycle completing cumulative lifetime cycle of 240 mg/m² doxorubicin or equivalent^a 	<ul style="list-style-type: none"> 12 months after final cycle 5 yearly review
High	<ul style="list-style-type: none"> Baseline Every 2 cycles Consider after every cycle above 240 mg/m² doxorubicin or equivalent^b 	<ul style="list-style-type: none"> 6 months after final cycle^c 12 months after final cycle Annually for 2 or 3 years thereafter, and then in 3- to 5-year intervals for life

Mesures cardioprotectives contre la toxicité aux anthracyclines



Baseline CV Risk Assessment Checklist

Cardiac history
Cancer treatment history
CV risk factors

Blood pressure
HbA1c
Cholesterol profile

*Cardiac troponin**
*BNP or NT-proBNP**

ECG

Echocardiogram

Chemotherapy drug	Potential cardioprotective measure
All chemotherapy drugs	Identify and treat cardiovascular risk factors
	Treat comorbidities (CAD, HF, PAD, HTN)
	QTc prolongation and torsade de pointes: - Avoid QT prolonging drugs - Manage electrolyte abnormalities
	Minimize cardiac irradiation
Anthracyclines and analogues	Limit cumulative dose (mg/m ²): - Daunorubicin <800 - Doxorubicin <360 - Epirubicin <720 - Mitoxantrone <160 - Idarubicin <150
	Altered delivery systems (liposomal doxorubicin) or continuous infusions
	Dexrazoxane as an alternative
	ACE-Is or ARBs
	β-blockers
	Statins
	Aerobic exercise

Cardiotoxicité myocardique des anthracyclines

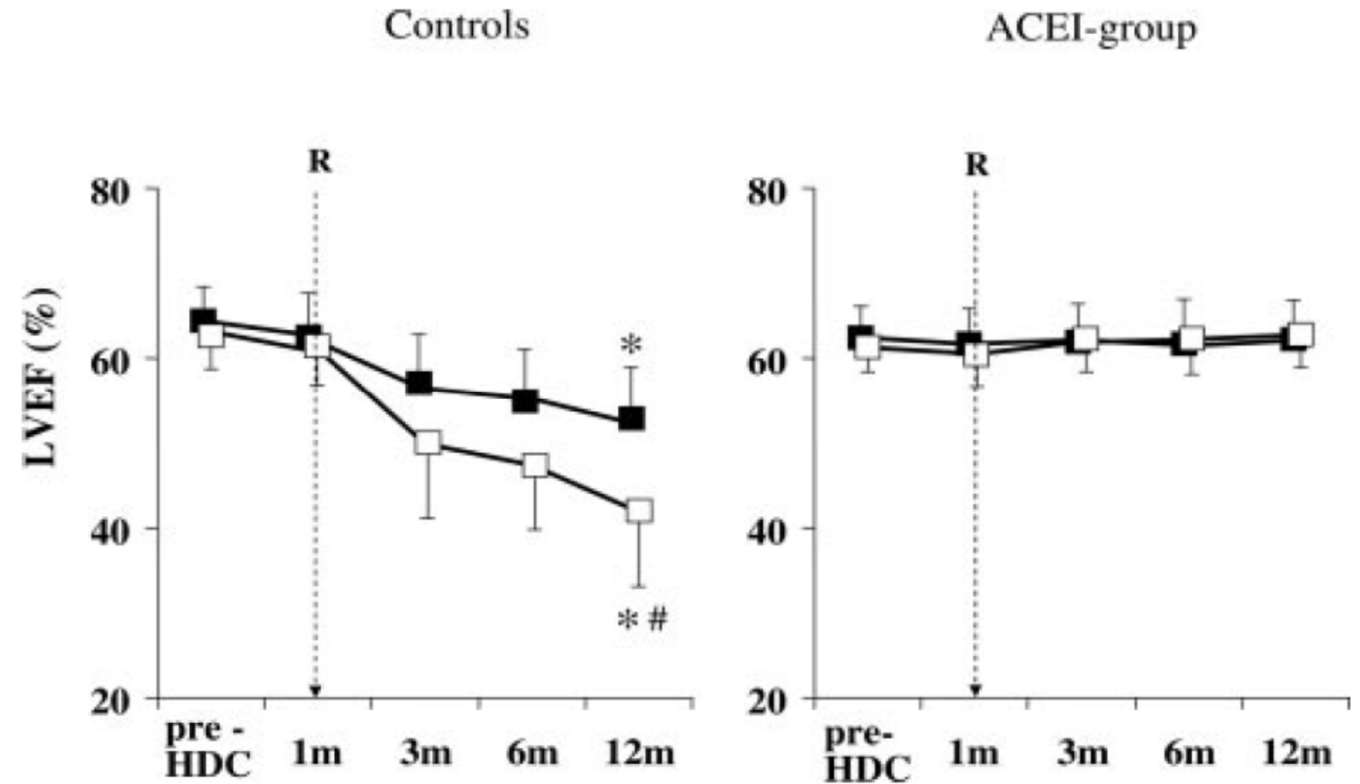
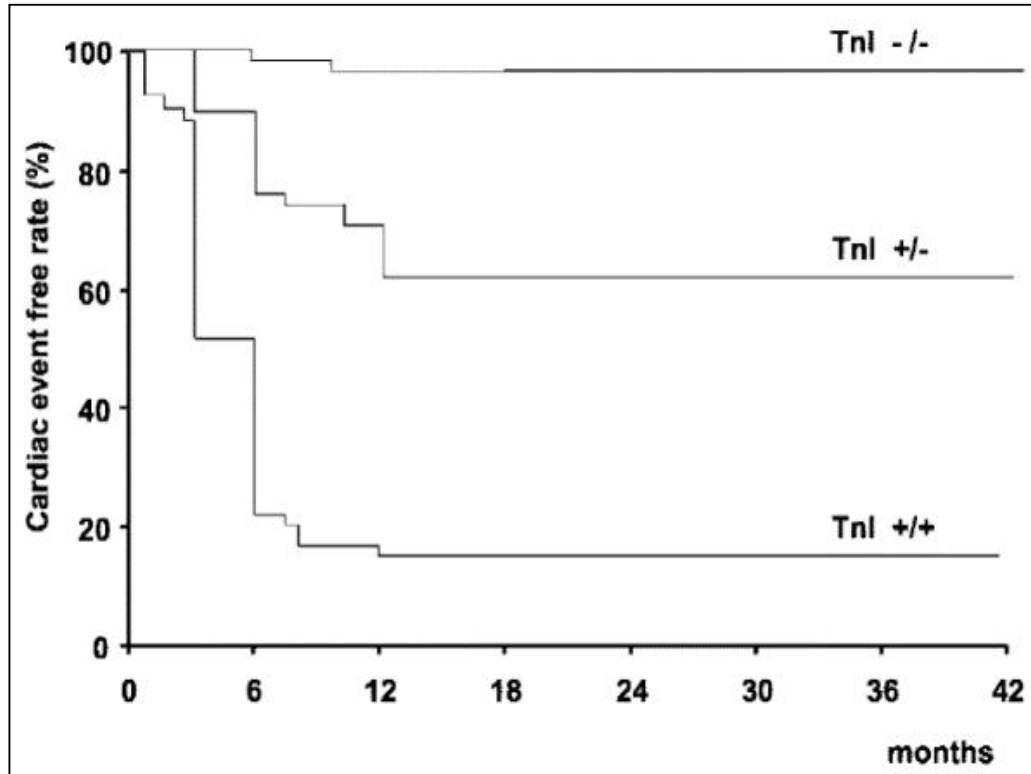
Prévention primaire

- Plusieurs études sur l'intérêt d'un traitement cardioprotecteur par IECA/ARAII, bêtabloquants ou l'association des 2, en prévention primaire, chez des patients sous anthracyclines
- Résultats discordants
- **Pas de recommandations actuellement pour un traitement cardioprotecteur en prévention primaire.**

Author	Medication	Chemotherapy	Patients	Follow up (Months)	Results
Kalay et al, 2006	Carvedilol vs Placebo	Anthracyclin	50	6	Placebo : LVEF 69 to 58%* Carvedilol : LVEF 71 to 70%
Georgakopoulos et al, 2010	Metoprolol vs enalapril vs placebo	Anthracyclin	125	31	Negative
Bosch et al, 2013	Enalapril+ Metoprolol vs placebo	Anthracyclin	90	6	ACE+BB : LVEF 63 to 63% Placebo : 65 to 58%*
Akpek et al, 2014	Spiroinolactone vs placebo	Anthracyclin	83	6	Spiroinolactone : LVEF : 67 to 66% Placebo : LVEF 67 to 54%
Gulati et al, 2016	Candesartan vs metoprolol vs placebo	Anthracyclin	130	3-12	Candesartan : -0.8% * Metoprolol : -1.6% Placebo : -2.6%
Boekhout et al, 2016	Candesartan Placebo	Anthracyclin and trastuzumab	206	24	Negative
Avila et al, 2018	Carvedilol vs placebo	Anthracyclin	200	6	Negative

Cardiotoxicité myocardique des anthracyclines

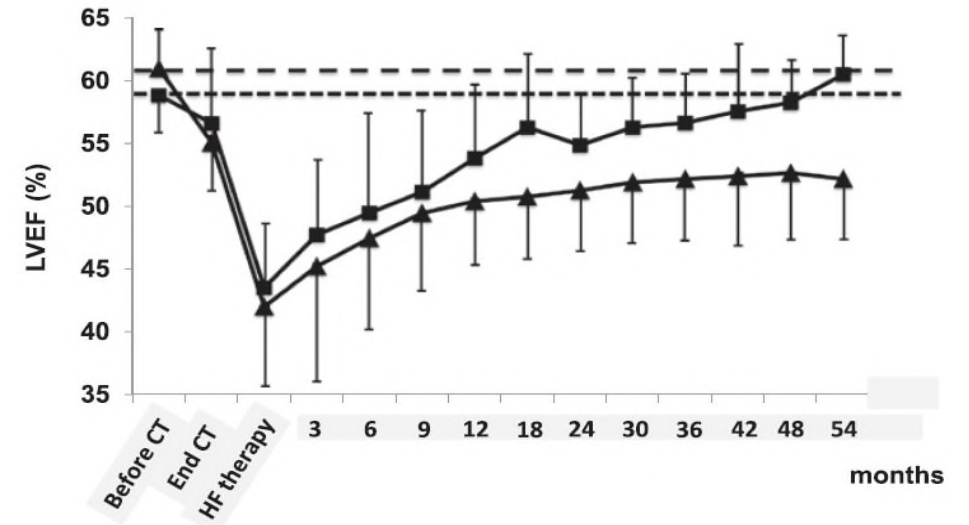
↑ troponine



- 114/473 patients sous anthracyclines ont eu une élévation de troponines
- Randomisation entre IECA vs placebo
- Critère d'évaluation : diminution absolue de > 10% de FEVG avec FEVG < 50%:
43 % dans le groupe témoin vs 0 % dans le groupe IECA (p<0,001)

Traitement de la cardiotoxicité des anthracyclines

- 2625 patients traités par anthracyclines
- Incidence de cardiotoxicité : 9% (226)
 - En cas de cardiotoxicité, traitement Enalapril et carvedilol ou bisoprolol
 - 185 (82 %) patients ont récupéré



- 201 patients avec \downarrow FEVG < 45 % due à une cardiotoxicité à l'anthracycline
- Traitement avec Carvédilol + Enalapril
 - Répondeurs : \uparrow LVEF > 50%
 - Répondeurs partiels : \uparrow FEVG > 10% mais < 50%
 - Non répondeurs si \uparrow FEVG < 10%
- Prédicteur de récupération de la FEVG : délai au traitement de la dysfonction VG

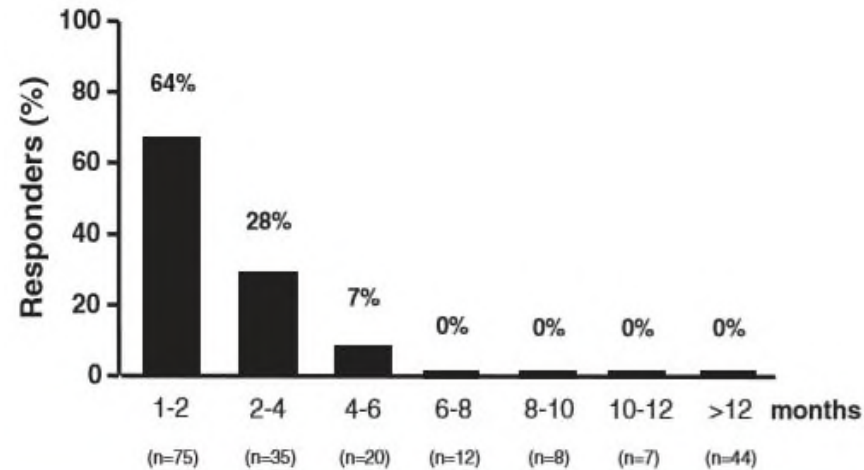


Figure 1 Percentage of Responders According to the Time Elapsed From AC Administration and Start of HF Therapy

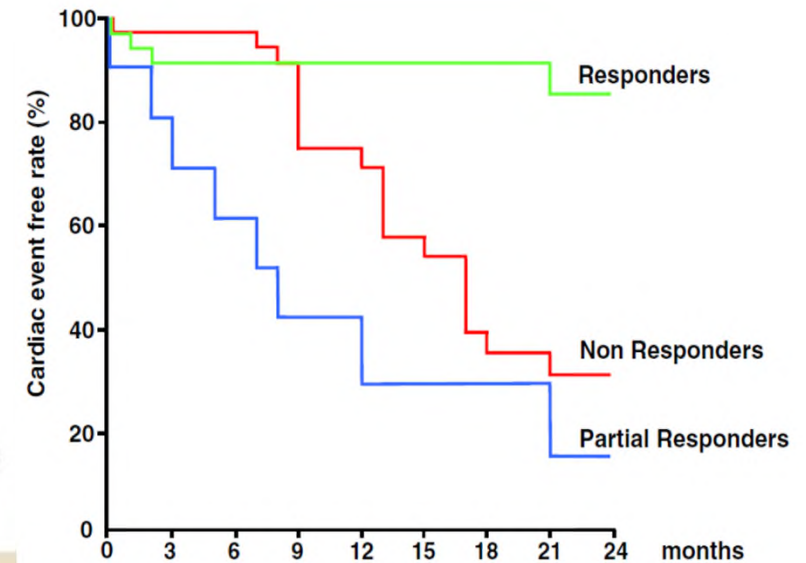
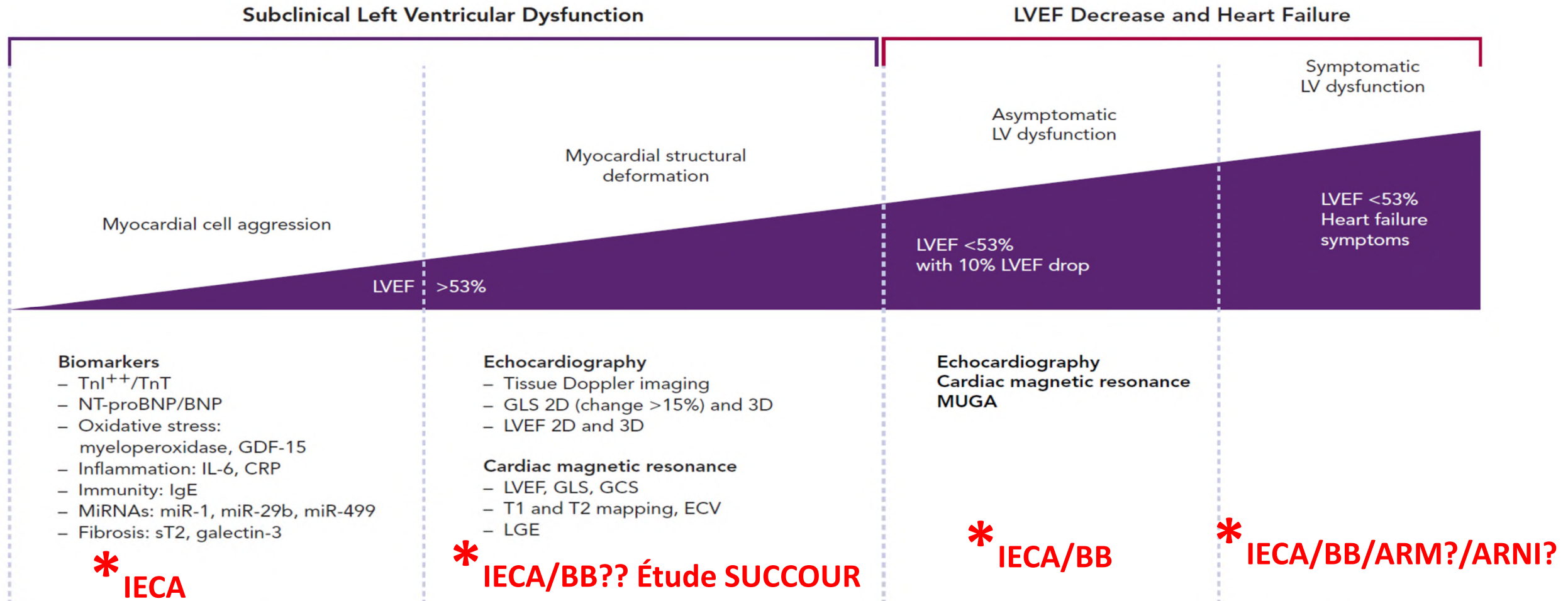


Figure 2 Cumulative Cardiac Event Rate During the Study Follow-Up

Cardiotoxicité myocardique des anthracyclines

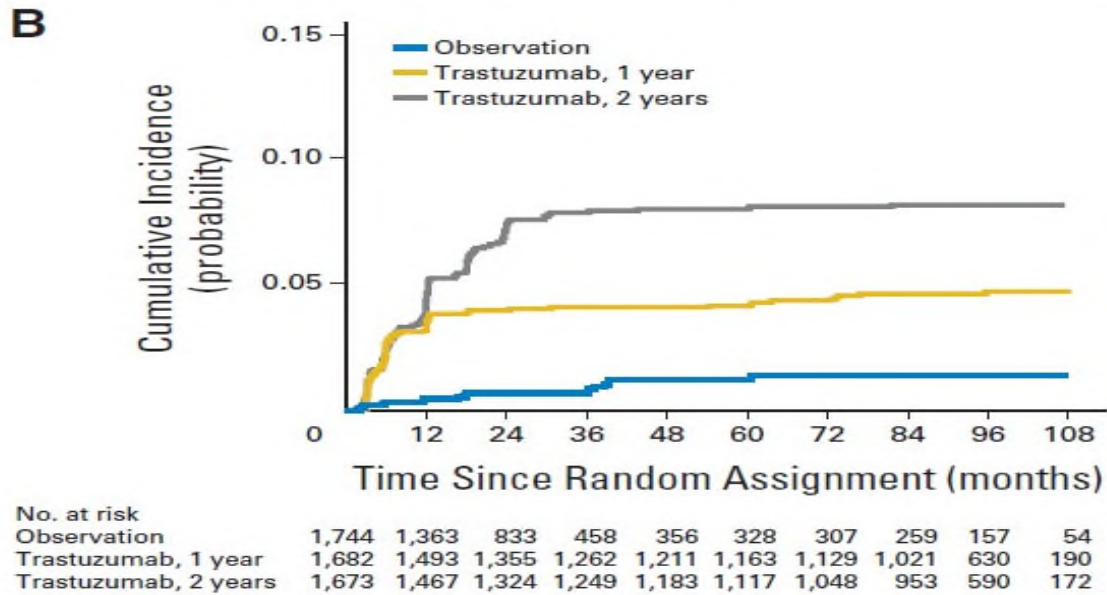
Figure 1: Diagnosing Subclinical Left Ventricular Dysfunction During Chemotherapy Before Heart Failure Occurrence



BNP = brain natriuretic peptide; CRP = C-reactive protein; ECV = extracellular volume; GCS = global circumferential strain; GLS = global longitudinal strain; IgE = immunoglobulin E; IL-6 = interleukin-6; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; MiRNA = microRNA; MUGA = multigated acquisition scan; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; Tnl = troponin I; TnT = troponin T.

Cardiotoxicité myocardique des thérapies ciblées anti-HER2 (Trastuzumab)

- 2 à 20% selon les études
- Pas d'atteinte visible de la structure myocardique
- Essentiellement **pendant** la chimiothérapie
- Récupération d'une fonction ventriculaire gauche normale en quelques mois
- Peu de complication après la fin du traitement



High-Risk Characteristics
Anthracycline use
Heart failure
Asymptomatic systolic dysfunction at baseline (LVEF $\leq 50\%$)
Coronary artery disease
Atrial fibrillation/flutter
Hypertension
Diabetes mellitus
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)
Dyslipidemia
Renal failure
Age ≥ 60 y

Cardiotoxicité myocardique des thérapies ciblées anti-HER2 Surveillance

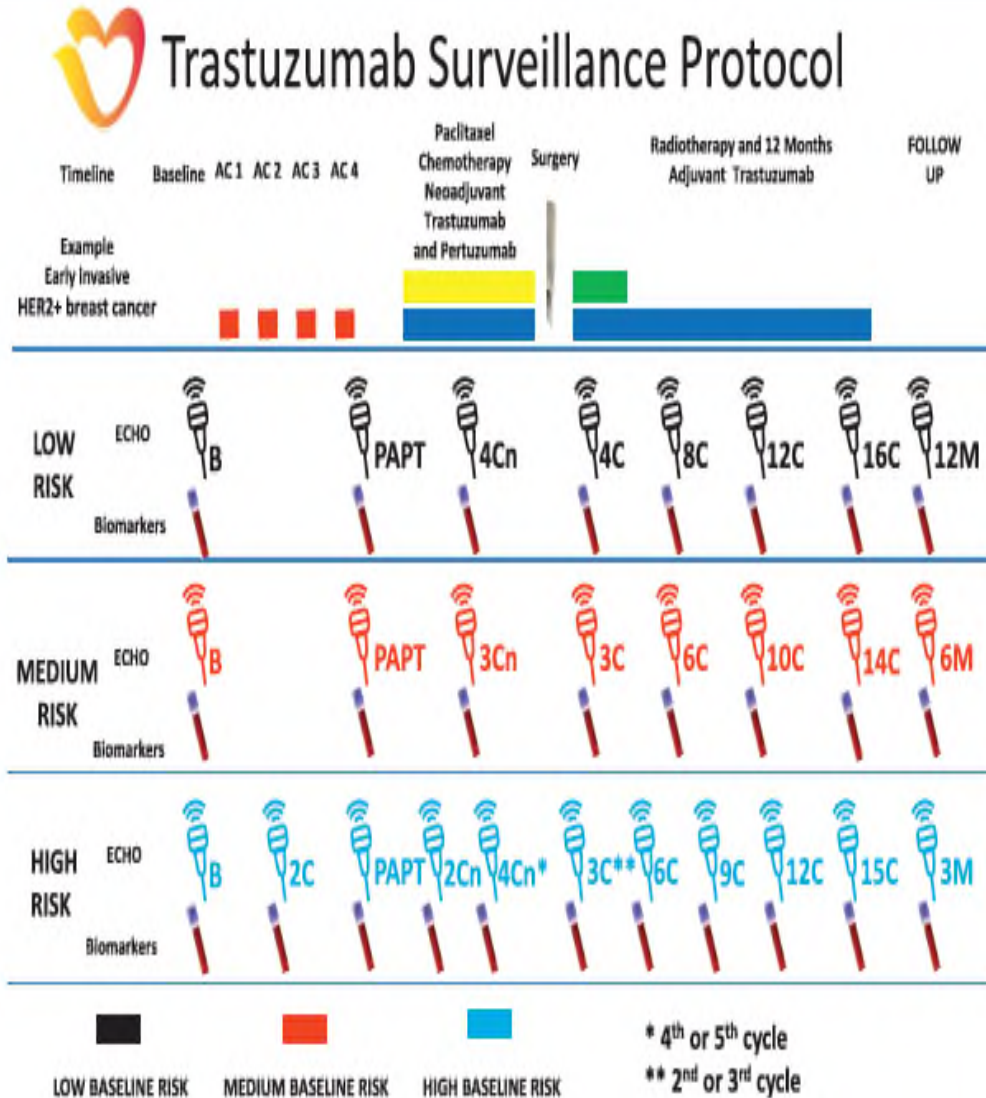


Table 5 Echocardiographic surveillance during and after HER2-targeted therapies

Baseline risk of cardiotoxicity	During HER2-targeted therapies	Following completion of HER2-targeted therapy
Early invasive HER2+ breast cancer with neoadjuvant or adjuvant trastuzumab ^a	Low	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline • Optional 6–12 months after final cycle
	Medium	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline • 6 months after final cycle
	High	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline • 3 and 12 months after final cycle
Metastatic HER2+ breast cancer or gastric cancer with long-term HER2-targeted therapies ^b	Low	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline • 3 and 12 months after final cycle
	Medium	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline • 6 months after final cycle
	High	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline • 3 and 12 months after final cycle

Cardiotoxicité myocardique des thérapies ciblées anti-HER2

Prévention

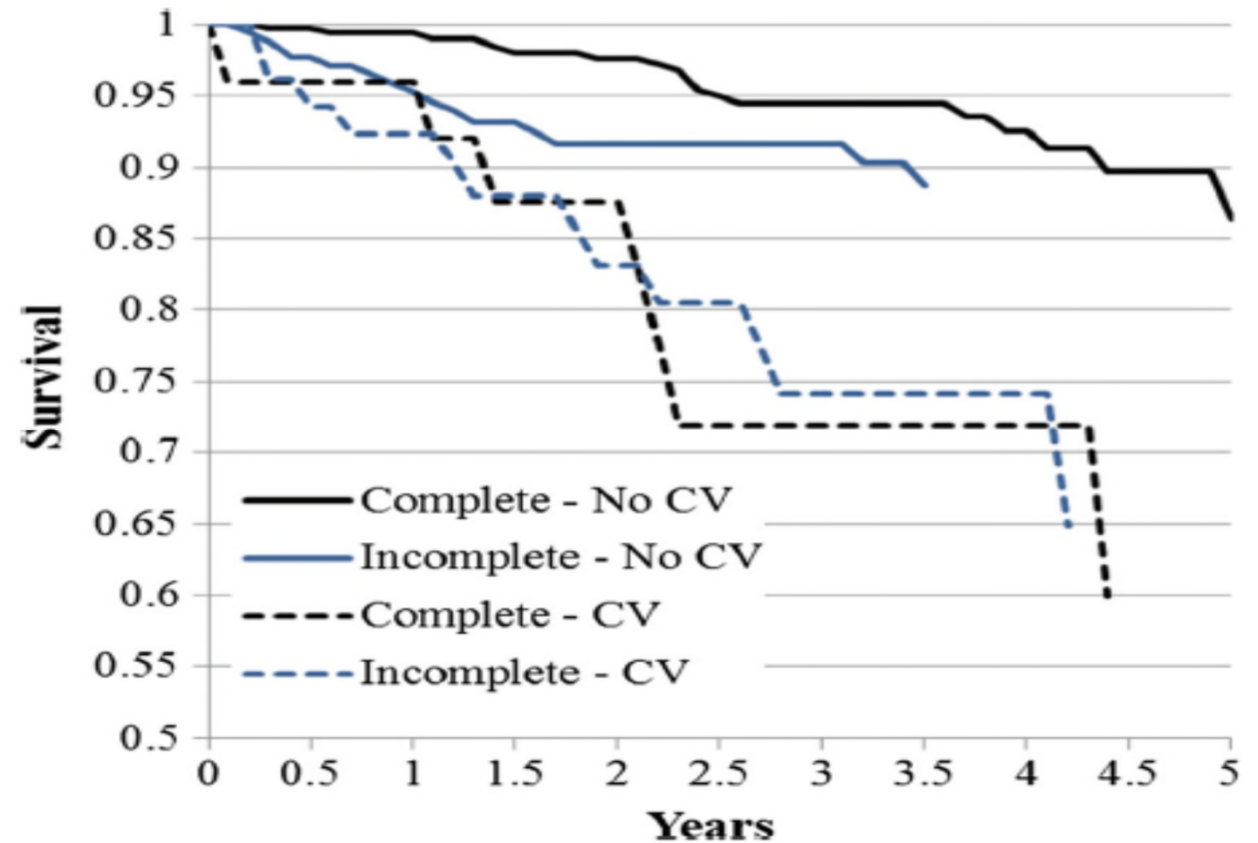
Primary Cardiac Prevention Studies in Patients With Breast Cancer Receiving Trastuzumab-Based Adjuvant Chemotherapy					
STUDY	n	Breast Cancer Treatment	Cardiac Intervention Strategy and Randomization	Primary Outcome Definition	Results
PRADA Gulati et al. 2016	130	Epirubicin (n= 28 with trastuzumab)	Candesartan 32 mg, metoprolol 100 mg, placebo (2 x 2 design)	Absolute change in LVEF by CMR at 10 to 64 weeks	Absolute LVEF change: 2.6% in placebo, 0.8% in candesartan; p= 0.026
PRADA 2-year follow-up study S.L. Heck et al. 2021	120				No difference in LVEF change; Significant reduction in LVEDV and attenuated GLS decline with Candesartan
Boekhout et al. 2016	206	Epirubicin with trastuzumab	Candesartan 32 mg, placebo	LVEF decline of >15% or a decrease below the absolute value of 45%	LVEF decline: 19% in candesartan, 16% in placebo; p= 0.58
MANTICORE Pituskin et al. 2016	99	Trastuzumab (n= 22 with doxorubicin)	Perindopril 8 mg, bisoprolol 10 mg, placebo (1:1:1)	Change in LVEDVI by CMR at the end of treatment	LVEDVI not different among arms
Guglin et al. 2019	468	Trastuzumab (n= 189 with doxorubicin)	Carvedilol 10 mg, enalapril 10 mg, placebo	LVEF >10% or LVEF decline >5% with absolute LVEF <50%	LVEF decline: 32% placebo, 29% carvedilol, 30% lisinopril; p= 0.270

Pas de recommandations actuellement pour un traitement cardioprotecteur en prévention primaire

Cardiotoxicité myocardique des thérapies ciblées anti-HER2

Table 1. Reason for Discontinuation of Trastuzumab

Reason for Discontinuation	Patients (N = 1,678)	
	No.	%
Cardiac disorders	72	4.3
Other non-cardiac adverse events	29	1.7
Death	3	0.2
Recurrence of disease	69	4.1
Refused treatment	40	2.4
Other reason	9	0.5
Total	222	



- La dysfonction ventriculaire gauche est une première cause d'arrêt d'un traitement par trastuzumab → Risque de devoir arrêter une chimiothérapie efficace.
- Une détection précoce de cardiotoxicité clinique → Prévenir la survenue d'une dysfonction VG et d'éviter d'interrompre le traitement par trastuzumab.
- **Meilleure survie en l'absence d'événements cardiovasculaires**

Cardiotoxicité myocardique des thérapies ciblées anti-HER2

Troponines / GLS

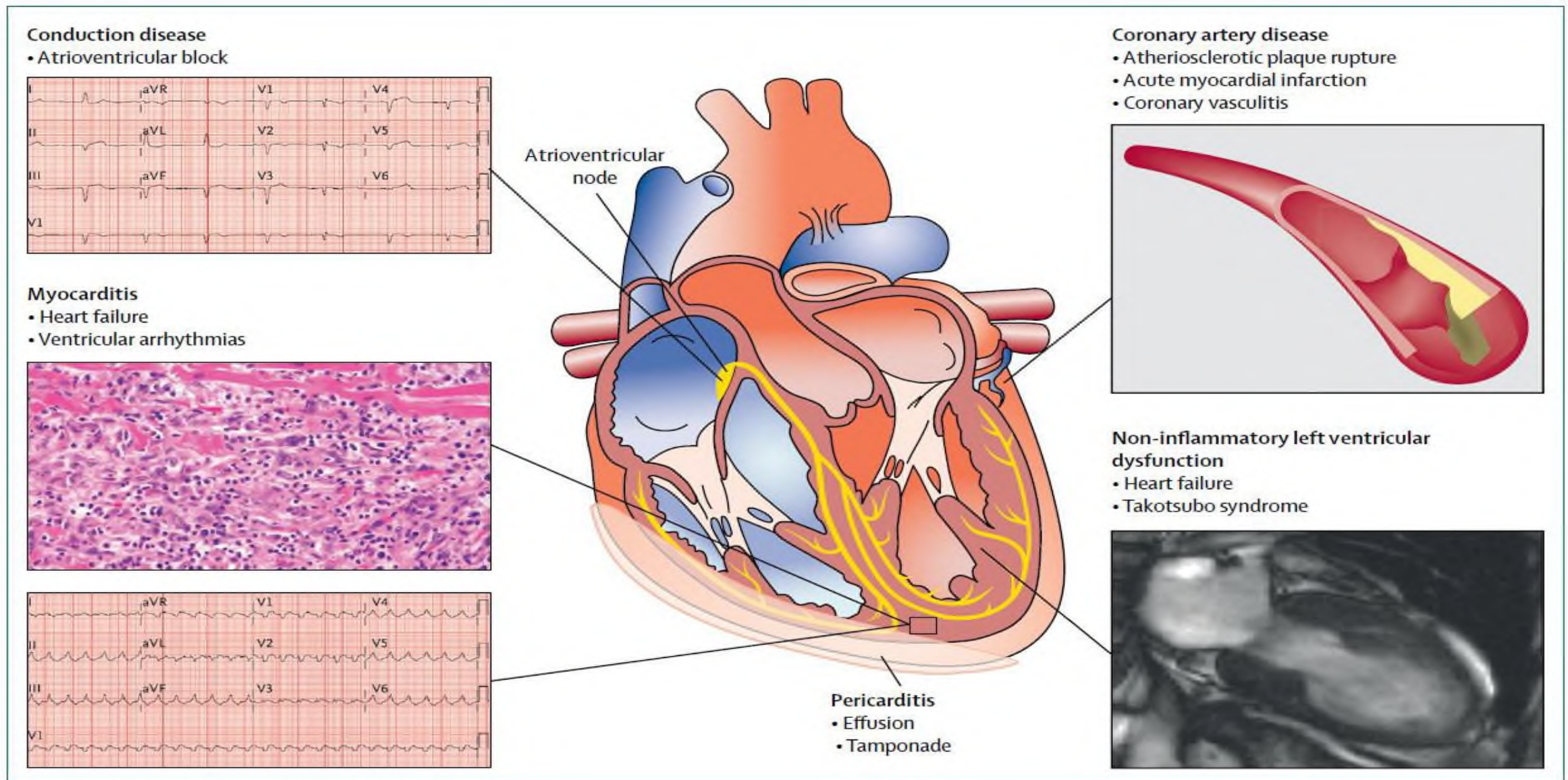


Cardiotoxicité myocardique des thérapies ciblées anti-HER2

Traitement



Cardiotoxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI)



Myocardites immuno-induites par les IPCI

- L'incidence des myocardites aux ICI: 0.5- 1.5%
- Myocardites fulminantes avec un taux de mortalité d'environ 50%.

- Les facteurs de risque:

- **Facteurs de risques liés au patient**

- Maladie auto immune
 - Diabète de type II
 - Cardiopathie connue

- **Facteurs de risque lié au traitement**

- Anti PD1/PD-L1 > anti CTLA4
 - Combinaison anti PD1/PD-L1 et anti CTLA4

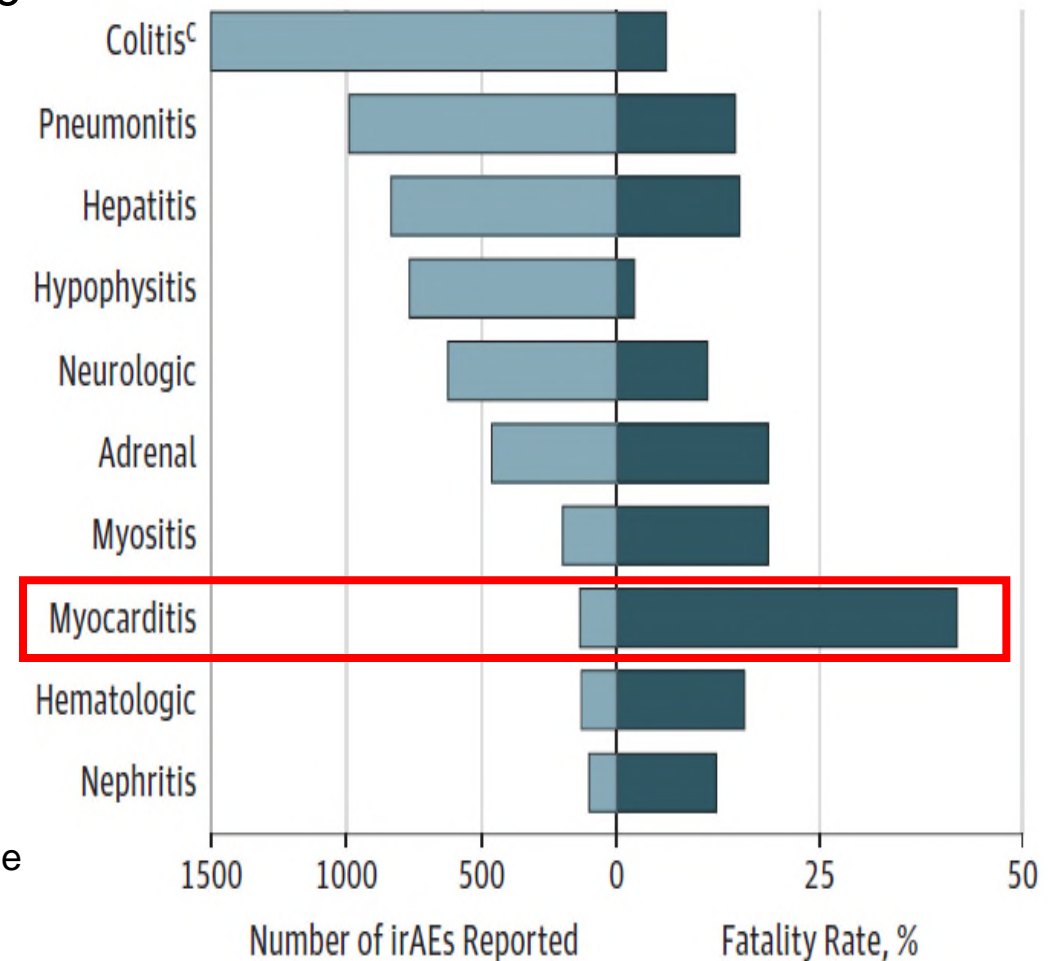
→ **Risque de myocardite x 4 en cas d'association versus monothérapie**

- **Prise en charge:**

- **Arrêt d'IPCI (pas de rechallenge)**
 - Corticothérapie à forte dose iv 1g/j pendant 3-5 jrs puis 1mg/kg/j po de prednisone -> décroissance 4-6 semaines
 - Traitement cardiologique (cathécolamines, ECMO etc...)

- **Attention à ne pas méconnaître et à traiter d'autres complications associées aux IPCI**

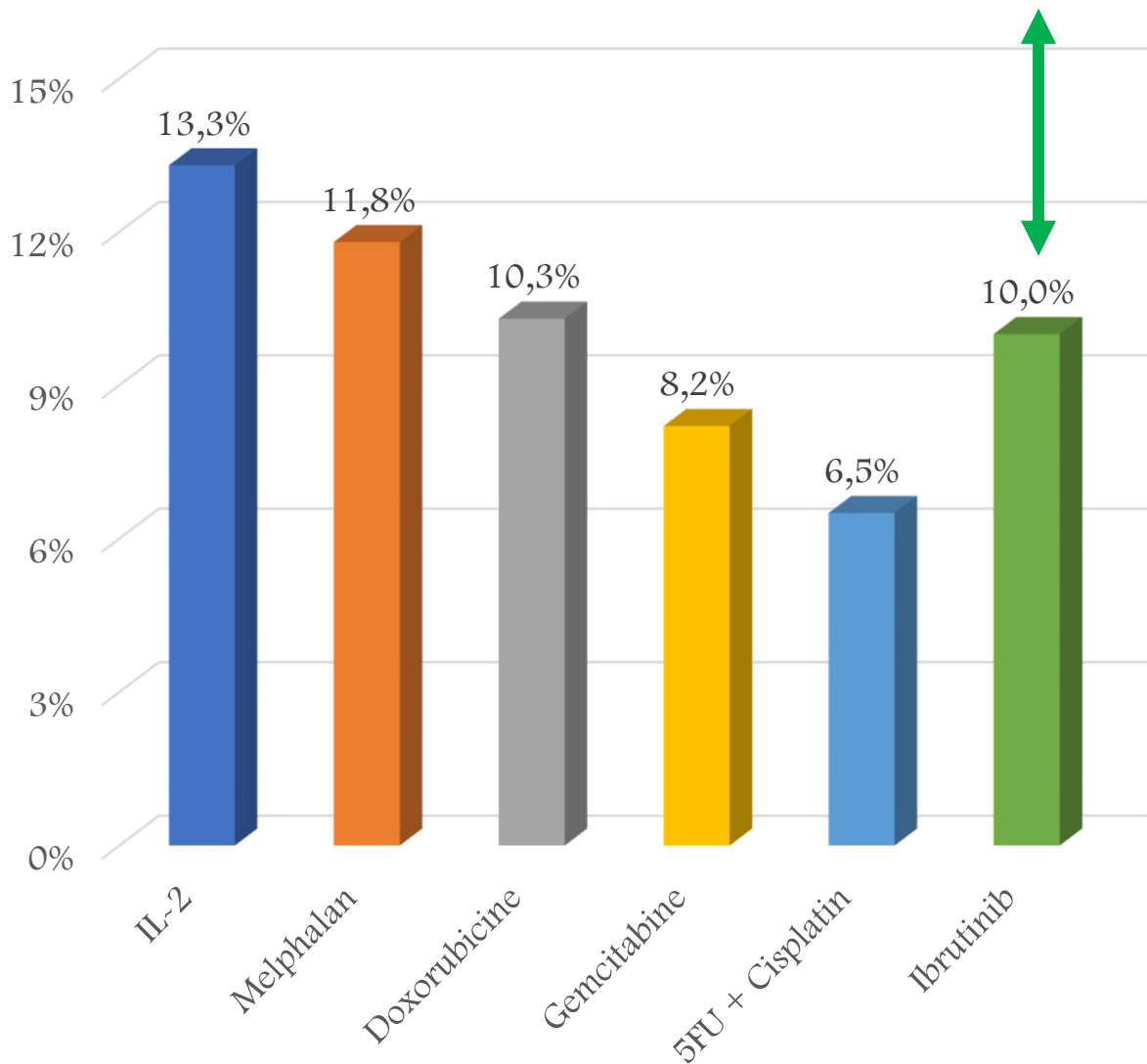
Cases and fatality rates



Chimiothérapie et arythmies

The image shows a table with a header row and approximately 10 data rows. The text within the table is heavily blurred and illegible. The header row is red, and the data rows alternate between light orange and light blue backgrounds. The table appears to be a summary or list of items related to chemotherapy and arrhythmias.

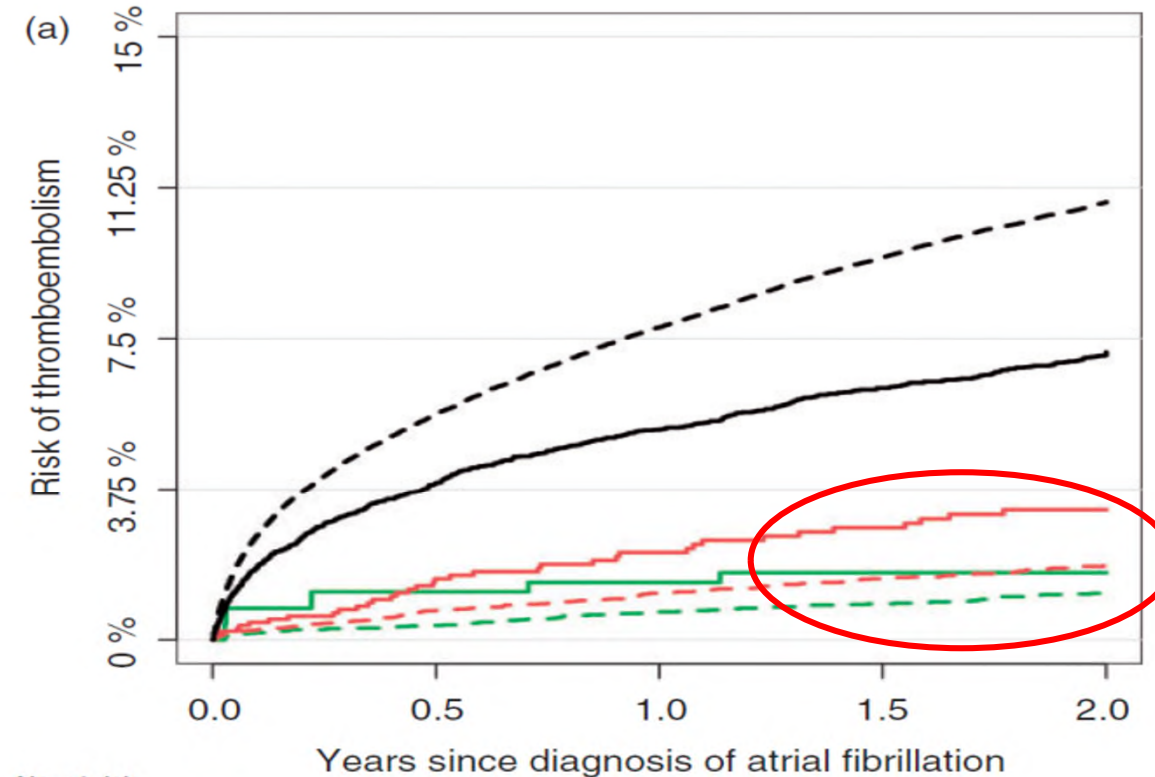
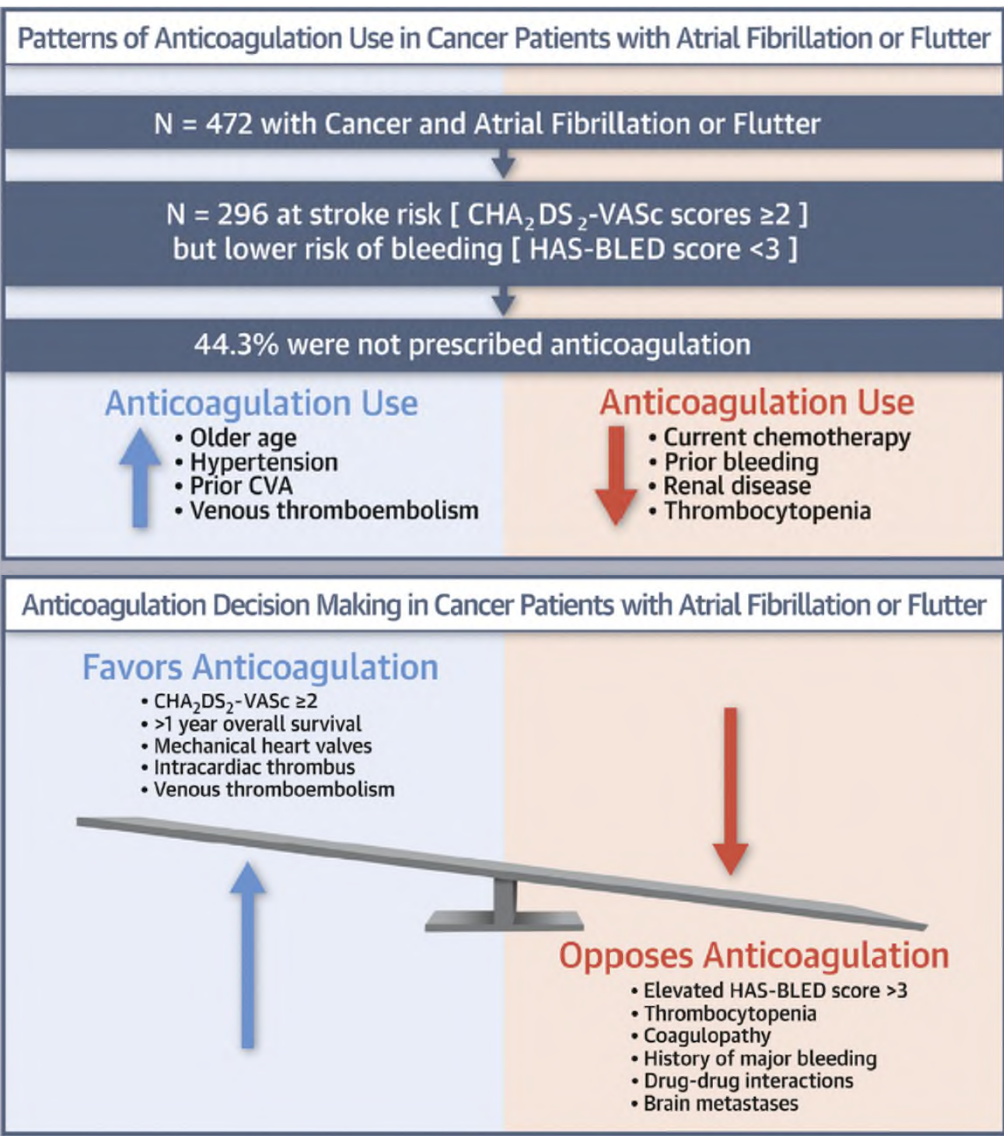
Chimiothérapie et fibrillation auriculaire



Alkylating agents				
- Cisplatine	404	93,661		1.32 (1.03–1.68)
- Dacarbazine	29	5,421		3.12 (1.41–6.87)
Androgen deprivation therapy				
- Abiraterone	222	17,583		1.84 (1.35–2.5)
Antimetabolites				
- Azacitidine	109	10,724		1.63 (1.07–2.48)
- Clofarabine	52	2,690		3.24 (1.72–6.08)
Anthracyclines				
- Daunorubicin	124	9,873		2.32 (1.36–3.97)
- Idarubicin	57	5,259		2.44 (1.32–4.5)
Kinase inhibitors				
<i>Bruton Tyrosin Kinase inhibitor</i>				
- Ibrutinib	1,431	22,199		8.99 (7.67–10.52)
<i>BCR-ABL inhibitors</i>				
- Nilotinib	241	19,011		3.92 (2.85–5.4)
- Ponatinib	72	4,391		2.28 (1.24–4.18)
<i>Multi-kinase inhibitor</i>				
- Midostaurin	20	1,060		3.76 (1.5–9.39)
Immune checkpoint inhibitor				
- Ipilimumab	104	14,640		1.71 (1.12–2.6)
Immunomodulating agents				
- Aldesleukin	41	1,765		5.01 (2.49–10.09)
- Lenalidomide	1,733	165,375		1.24 (1.06–1.44)
- Pomalidomide	308	27,302		1.47 (1.12–1.92)
Monoclonal antibodies (anti-CD20)				
- Obinutuzumab	53	2,910		2.38 (1.28–4.41)
- Rituximab	706	81,917		1.5 (1.22–1.84)
Proteasome inhibitor				
- Bortezomib	547	42,338		1.41 (1.15–1.74)
Taxane				
- Docetaxel	395	103,145		1.37 (1.09–1.73)

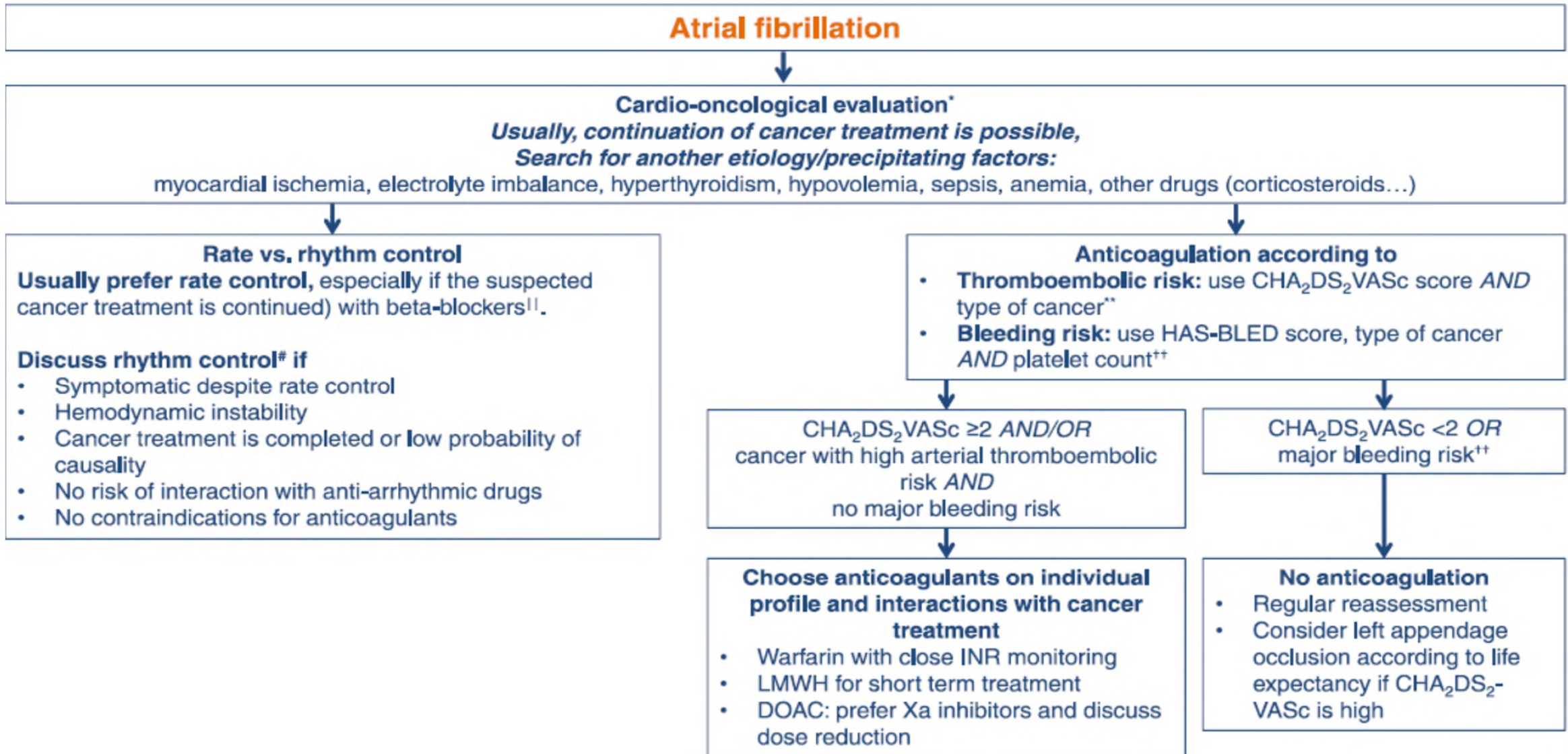
Cancer et fibrillation auriculaire

CHADS2-VASC / HAS-BLED non validés chez les patients oncologiques



	No. at risk				
CHA ₂ DS ₂ -VASC 0, no recent cancer:	8595	7227	6571	6053	1368
CHA ₂ DS ₂ -VASC 0 and recent cancer:	513	303	223	185	36
CHA ₂ DS ₂ -VASC 1, no recent cancer:	12309	9725	8690	7890	1674
CHA ₂ DS ₂ -VASC 1, and recent cancer:	1419	763	562	456	86
CHA ₂ DS ₂ -VASC 2–9, no recent cancer:	89135	57494	46343	38462	6754
CHA ₂ DS ₂ -VASC 2–9 and recent cancer:	10082	4996	3627	2884	522

Cancer et fibrillation auriculaire



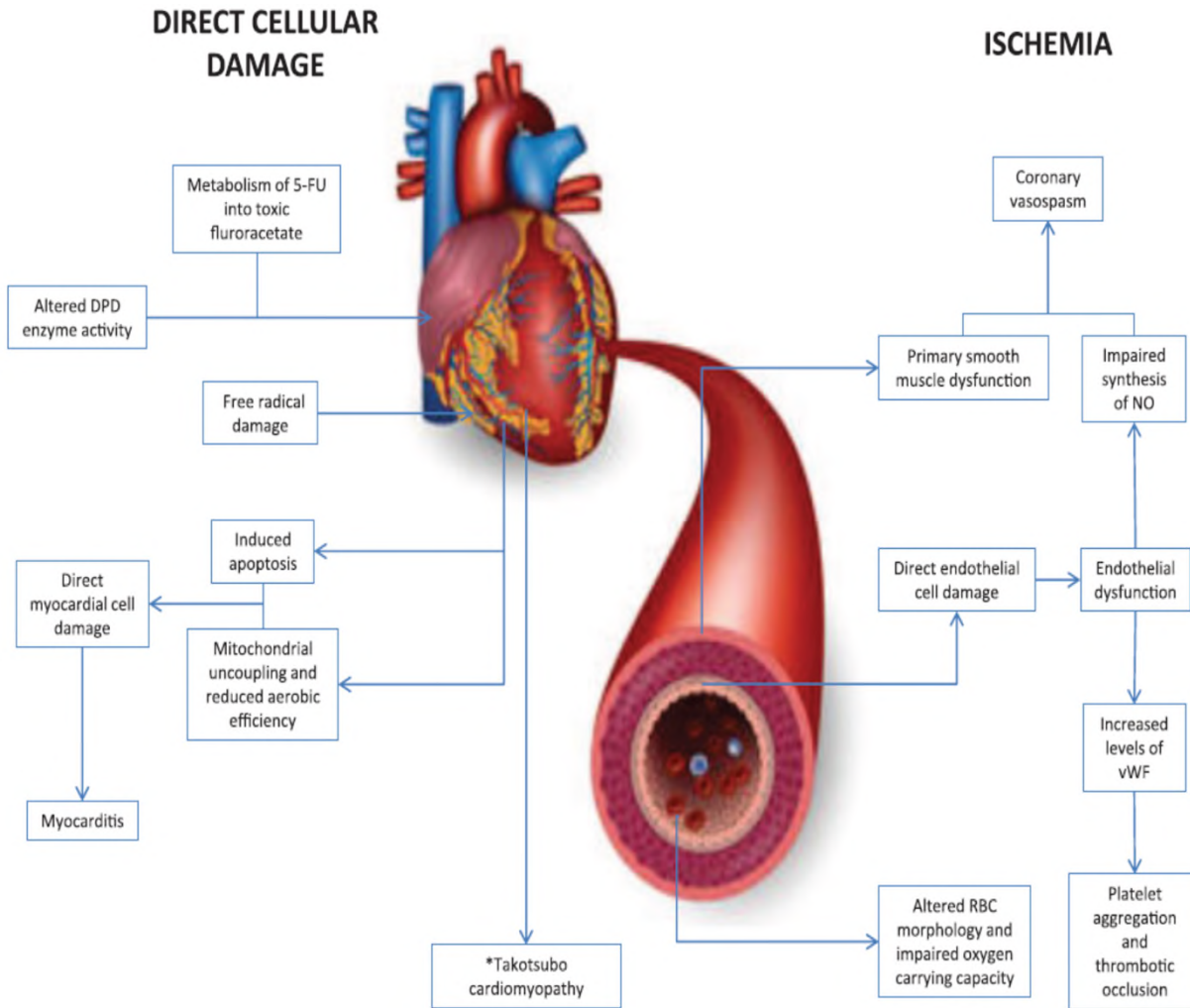
Toxicité vasculaire des traitements anticancéreux

Agent	Pathophysiological mechanisms	Risk of secondary artery disease and acute coronary syndrome
Fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine, gemtuzabine)	<ul style="list-style-type: none"> • Endothelial injury • Vasospasm 	<ul style="list-style-type: none"> • Up to 10% relative myocardial infarction • Up to 7-10% relative myocardial infarction
Proteinase inhibitors (doxorubicin)	<ul style="list-style-type: none"> • Proinflammatory action • Arterial dysfunction 	<ul style="list-style-type: none"> • 20% absolute risk of acute MI after cumulative doses • 10% risk of myocardial infarction
VEGF inhibitors (bevacizumab, ramucicab, ramucicab)	<ul style="list-style-type: none"> • Proinflammatory action • Arterial dysfunction • Endothelial injury 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of arterial dysfunction: bevacizumab 10%, ramucicab 12%, ramucicab 14%
Radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Endothelial injury • Hypertension • Thrombosis 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-14% increased relative risk of myocardial infarction • Considered 10-year coronary events incidence of 1-2% in healthy population without • Risk proportional to radiation dose

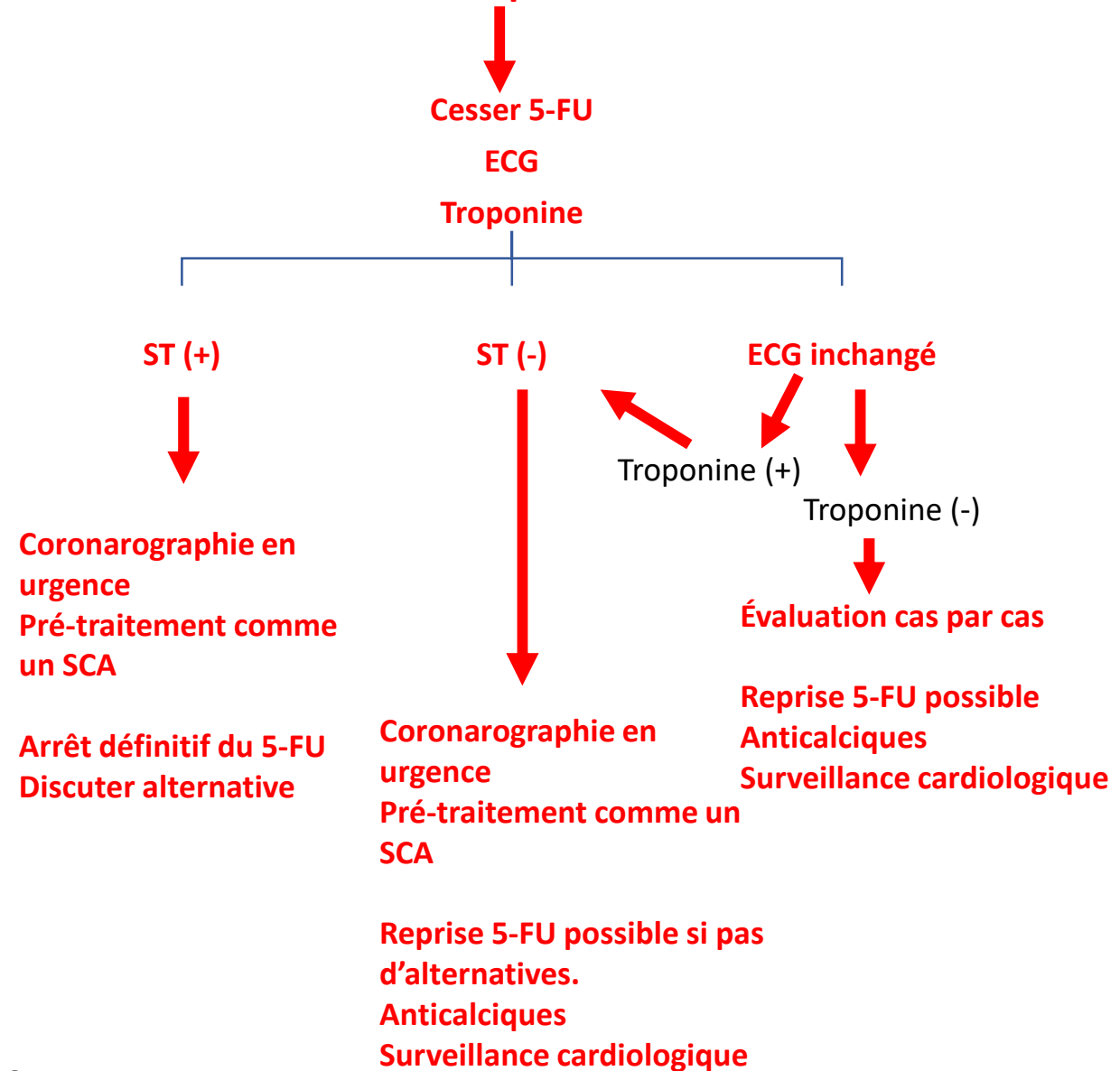
Inhibiteurs de tyrosines kinases Athérome accéléré (BCR ABL)



Toxicité des fluoropyrimidines



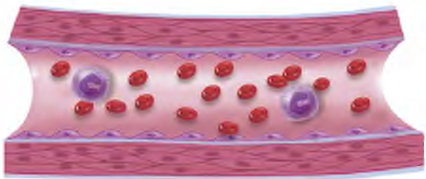
Douleur thoracique sous 5-FU



- Pas d'efficacité d'une diminution de dose de 5-FU
- Passage au bolus?
- Reprise sous traitement médical à discuter au cas par cas en fonction des alternatives thérapeutiques

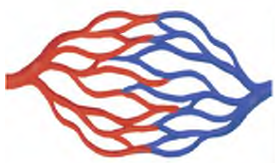
Toxicité vasculaire des thérapies ciblées: HTA

Mechanisms of Anti-VEGF Tyrosine Kinase Inhibitor Induced Hypertension



Impaired balance between vasoconstrictors and vasodilators

- ↓ Nitric oxide production in arteriolar walls
- ↓ Prostaglandin I₂ (prostacyclin)
- ↑ Endothelin-1



↓ Endothelial cell survival due to VEGF inhibition

Capillary Rarefaction

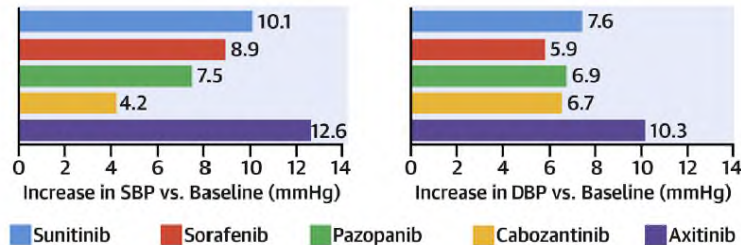
↑ Systemic Vascular Resistance

- VEGF expressed by podocytes
- VEGFR expressed by glomerular mesangial and endothelial cells



- Renal effects of VEGF inhibition
- ↓ Survival of mesangial and endothelial cells
 - Disruption of glomerular filtration barrier
 - Damage to renal vasculature, ↓ glomerular filtration rate

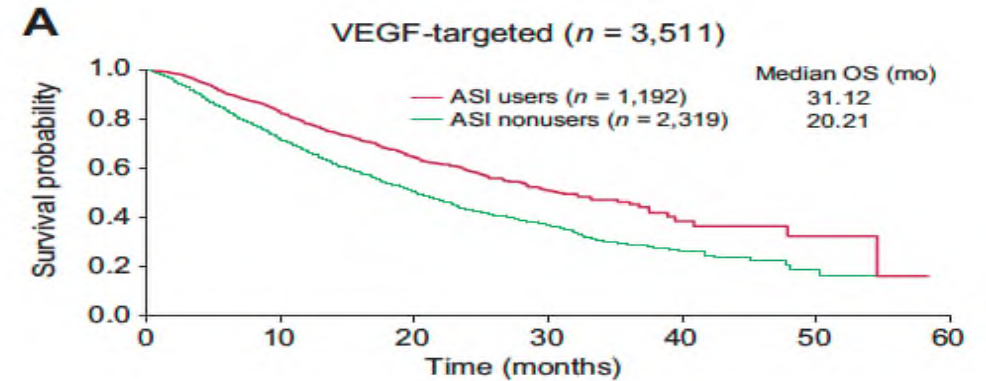
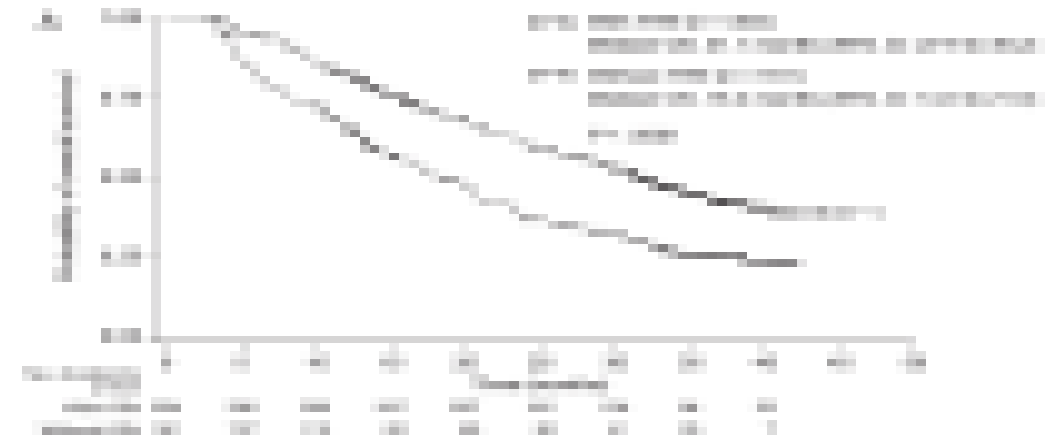
On-Target Effect



Increase in blood pressure during treatment with anti-VEGF tyrosine kinase inhibitors

HTA marqueur d'efficacité?

Synergisme entre inhibiteurs de RAAS et VSP?



Pourquoi traiter l'hypertension sous anti-VEGF?

- Éviter les complications sérieuses
- Les VSPs peuvent causer une poussée hypertensive imprédictible
- Le contrôle de comorbidités améliore la survie
- Permettre aux patients de tolérer la dose effective maximale de VSPi

Toxicités vasculaires des inhibiteurs de tyrosine kinase de la voie BCR-ABL

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
AOMI			X		X
AVC		X	X		X
Cardiopathies ischémiques	X	X	X		XX
HTA	X	X	X	X	X
HTAP		X			

Prise en charge d'un accident ischémique:

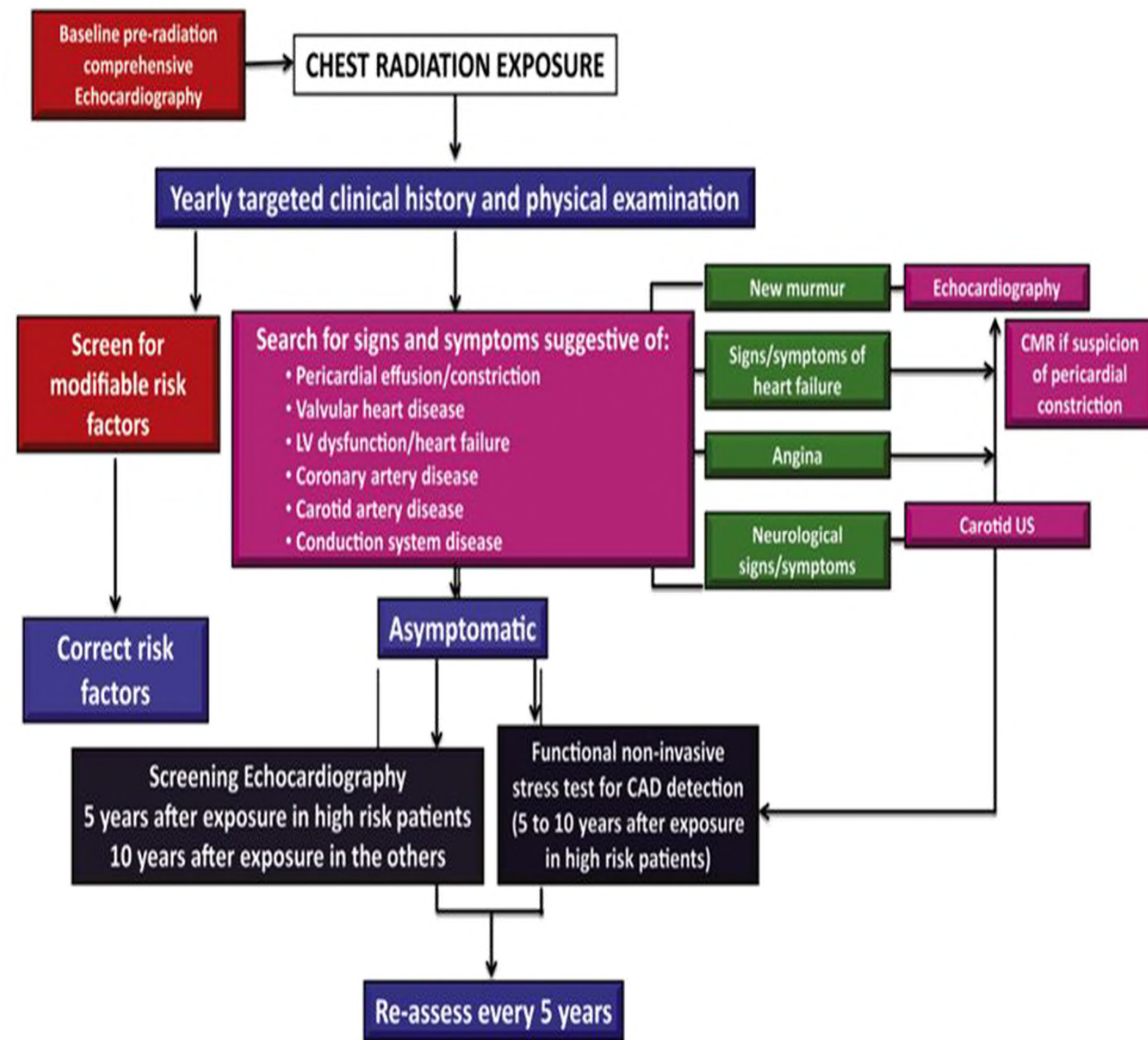
- Traitement cardiovasculaire selon les recommandations
- Arrêt de l'ITK incriminé
- Reprise d'un ITK avec un meilleur profil de tolérance cardiovasculaire si possible

Radiothérapie et cardiotoxicité

- Mécanismes de toxicité: lésions de fibrose interstitielle
- Atteinte d'autres structures cardiaques (valves, coronaires, péricarde, coronaires)
- Techniques de cardioprotection (radiothérapie conformationnelle, diminution des doses)

Table 2 Risk factors of radiation-induced heart disease

Anterior or left chest irradiation location
High cumulative dose of radiation (>30 Gy)
Younger patients (<50 years)
High dose of radiation fractions (>2 Gy/day)
Presence and extent of tumour in or next to the heart
Lack of shielding
Concomitant chemotherapy (the anthracyclines considerably increase the risk)
Cardiovascular risk factors (i.e. diabetes mellitus, smoking, overweight, ≥ moderate hypertension, hypercholesterolaemia)
Pre-existing cardiovascular disease



Conclusion

- Le cancer et les maladies cardiovasculaires ont souvent des facteurs de risque commun.
- Les patients ayant été exposés à un traitement anti-cancéreux deviennent des patients à haut risque cardiovasculaire avec un risque de morbi-mortalité cardiovasculaire accru.
- La survenue d'une toxicité cardiovasculaire pendant un traitement anti-cancéreux peut compromettre la poursuite d'un traitement efficace contre le cancer
 - Il faut prévenir la survenue de cette cardiotoxicité
 - Il faut la dépister le plus précocement possible
 - Il faut la traiter le plus efficacement possible

Le survivant du cancer d'aujourd'hui
ne veut pas devenir l'insuffisant
cardiaque de demain

MERCI!

