



Leucémie : prévenir la toxicité vasculaire des chimiothérapies

Leucémie : prévenir la toxicité vasculaire des chimiothérapies

Medscape - 7 févr 2023.

Paris, France — Utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC), les inhibiteurs de tyrosine kinase nilotinib (Tasigna®) et ponatinib (Iclusig®) peuvent provoquer des artériopathies athéromateuses, même chez des patients sans facteur de risque cardiovasculaire. Comment prévenir cet effet secondaire fréquent, passé inaperçu dans les essais cliniques?

La Pr Gabrielle Sarlon (CHU de Marseille) a donné ses recommandations lors des [Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie](#) (JESFC 2023). Beaucoup d'hypothèses sont avancées dans la littérature pour expliquer la formation de plaque d'athérome sous l'effet de ces molécules. Comme l'a suggéré une étude française, « je pense fermement que ces traitements font monter le LDL-

cholestérol chez certains patients », ce qui serait la cause principale des artériopathies coronaires et périphériques observées ^[2].

Par conséquent, « il faut évaluer le niveau de LDL-C dès le début de la thérapie et éventuellement initier une statine de façon adaptée », a suggéré la cardiologue.

Je pense fermement que ces traitements font monter le LDL-cholestérol chez certains patients.

Prévalence d'artériopathie élevée

En permettant une nette amélioration de la survie, « les inhibiteurs de tyrosine kinase ont révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique ». Ces traitements ont toutefois leurs effets secondaires, dont le plus fréquent est l'hypertension artérielle (HTA), « un effet qui témoigne de l'efficacité des thérapies ciblées et qu'il faut traiter rapidement » par anti-hypertenseurs.

Si la hausse de la tension artérielle provoquée par les thérapies ciblées est bien connue, cette toxicité vasculaire observée avec les anti-tyrosine kinases de dernière génération était davantage inattendue. « Il s'agit d'une toxicité réelle qu'il faut connaître, dépister et prendre en charge », souligne la cardiologue.

La prévalence des artériopathies sous nilotinib, un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération, peut aller jusqu'à 10%, voire beaucoup plus dans des études monocentriques. Dans une petite étude menée au CHU de Marseille par la Pr^{esse} Sarlon et son équipe, plus de 30% des patients sous nilotinib ont présenté des lésions artérielles de type athéromateuses ^[3].

Les signaux d'une toxicité artérielle survenant avec ce traitement ne sont pas apparus dans les essais cliniques, a indiqué la cardiologue. C'est son utilisation en vie réelle qui a amené des équipes françaises et allemandes à donner l'alerte après avoir constaté que certains patients traités pour une LMC ont développé des claudications et une évolution vers une ischémie critique des membres inférieurs.

Des facteurs de risque mis en évidence

Ménée par une équipe allemande, la première série rétrospective explorant ce risque a ainsi montré que sur les 179 patients traités par nilotinib inclus, 6% (n=11) ont développé une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) après avoir pris le traitement pendant une durée moyenne de deux ans ^[4].

Un âge avancé, une durée d'exposition prolongée au nilotinib et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire sont apparus comme des facteurs de risque majeurs d'AOMI sous nilotinib. Des facteurs qui ont été confirmés dans l'étude menée plus récemment au CHU de Marseille chez des patients traités par nilotinib. Selon d'autres travaux, le risque serait également corrélé à la dose administrée.

Dans le cas du ponatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase de troisième génération, les effets secondaires sont plus fréquents encore, ce qui lui a valu [une mise en garde sur son utilisation](#) quelques mois après son autorisation. Une étude avec un suivi à long terme a rapporté une prévalence des événements cardiovasculaires de 28%, tandis que des artériopathies sont observées dans 20% des cas après un à deux ans sous traitement.

Concernant la physiopathologie, l'étude du CHU de Marseille montre que les lésions artérielles sont associées à une sténose de plus de 50% dans près de la moitié des cas. « Les localisations des plaques d'athérome sont typiques », avec des atteintes

larges au niveau du bulbe carotidien, mais aussi des artères fémorales, vertébrales ou encore rénales, « parfois chez des patients sans facteur de risque cardiovasculaire ». Particularité à noter: « les plaques d'athérome très lipidiques, apparaissent très sombres à l'imagerie » et peuvent ainsi passer inaperçues lors d'un échodoppler. Par ailleurs, « de manière étonnante, les épaississements peuvent se prolonger jusqu'à la carotide externe », ajoute la spécialiste.

Les plaques d'athérome très lipidiques, apparaissent très sombres à l'imagerie.

Mesurer l'IPS tous les six mois

Les [premières recommandations européennes en cardio-oncologie](#), publiées l'année dernière, proposent un suivi spécifique chez les patients traités par nilotinib et ponatinib. Il est recommandé d'effectuer un bilan du risque cardiovasculaire (électrocardiogramme, tension artérielle, bilan biologique...) tous les trois mois la première année, puis tous les 6 à 12 mois les années suivantes.

Une mesure de l'index de pression systolique (IPS) est également préconisée tous les six mois pour rechercher une artériopathie oblitérante. Au CHU de Marseille, un examen des artères par échodoppler est effectué en plus à chaque consultation de suivi pour rechercher des plaques, « même chez les patients à faible risque cardiovasculaire », a précisé la Pre Sarlon.

« Il semble surtout indispensable que les hématologues prescrivent un dosage du LDL-c et envisagent, si besoin, un traitement par statine », a insisté la spécialiste, en considérant « une valeur cible classique à 1g/L ».

Il semble surtout indispensable que les hématologues prescrivent un dosage du LDL-c et envisagent, si besoin, un traitement par statine.

Références

- [1] Sarlon G, Toxicité des chimiothérapie: ne pas oublier les vaisseaux, toxicité 2023, Paris, France.
- [2] Rea D, Mirault T, Cluzeau T, Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia, Haematologica, juillet 2014; 99 (7):1197-203.
- [3] Sarlon-Bartoli G, Michel Q, Sarlon E, Ultrasound arterial anomalies in patients exposed to nilotinib therapy for chronic myeloid leukemia, Journal de medecine vasculaire, avril 2021; 46(2):66-71.
- [4] Le Coutre P, Rea D, Abruzzez E, Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy, Journal of the National Cancer Institute, sept 2011;103(17):1347-8.

Vincent Richeux