

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

Le trastuzumab et l'insuffisance cardiaque

Par WENDY TSANG, M.D. et GORDON MOE, M.D., FRCPC, FACC

Le trastuzumab est un traitement permettant de sauver des vies chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Cependant, son utilisation est associée à l'apparition d'une dysfonction systolique chez 5 % des patientes et environ 2 % de ces patientes développeront une insuffisance cardiaque congestive symptomatique. On pense que la théorie des « deux événements » explique le mécanisme causant la dysfonction cardiaque : l'activation des voies apoptotiques due à l'antracycline ou à un autre stress cardiaque, et la perte de la signalisation anti-apoptotique due à l'utilisation du trastuzumab. La dysfonction cardiaque liée au trastuzumab n'est pas dose-dépendante et la majorité des patientes récupère leur fonction cardiaque après l'arrêt du médicament et avec l'administration d'un traitement standard de l'insuffisance cardiaque. Le trastuzumab peut être réinstauré en toute sécurité après la récupération de la fonction cardiaque. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons l'épidémiologie et la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque ainsi que la prise en charge des patientes recevant un traitement avec le trastuzumab. De plus, nous évaluons l'utilité des marqueurs biochimiques dans l'identification des patientes pouvant développer une cardiotoxicité liée au trastuzumab et si des médicaments peuvent être utilisés pour prévenir son développement.

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus courante chez les femmes dans le monde, représentant 22 % de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes et plus de 7,6 millions de décès liés au cancer dans le monde¹. Au Canada, le cancer du sein est le cancer le plus courant chez les femmes, plus de 22 000 nouveaux cas étant diagnostiqués chaque année². Bien que le cancer du sein entraîne le décès de 5300 femmes canadiennes chaque année, la mortalité par le cancer du sein diminue actuellement grâce aux progrès effectués dans le traitement adjuvant de ce cancer et à la plus grande participation aux programmes de dépistage. Depuis 1986, la mortalité a baissé de 25 %, de 32 à 24,1 pour 100 000 dans tous les groupes d'âge². Cela signifie qu'un nombre accru de femmes vivent avec le cancer du sein. On estime que 162 600 femmes canadiennes qui sont vivantes aujourd'hui (ou 1 femme sur 100) a reçu un diagnostic de cancer du sein au cours des 15 dernières années².

Un nouvel agent auquel on attribue une augmentation de la survie est le trastuzumab ou Herceptin® (Genentech). Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé contre l'oncogène Her-2. La protéine HER-2 est surexprimée dans 20 à 30 % des cancers du sein et est associée à un moins bon pronostic³. Dans des études cliniques randomisées du cancer du sein métastatique, l'addition du trastuzumab à la chimiothérapie a entraîné une amélioration significative des taux de réponse, une augmentation du temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement et une meilleure survie globale (tableau 1)^{4,5}. Dans les études du cancer du sein au stade précoce HER-2-positif incluant plus de 13 000 femmes, l'utilisation du trastuzumab a réduit le risque de récurrence à 3 ans d'environ 50 %⁷⁻⁹. Ces résultats ont été obtenus malgré les différences dans les populations de patientes, les régimes chimiothérapeutiques et la séquence des traitements. Ces études ont également révélé que la mortalité a diminué d'environ un tiers⁷⁻⁹. Le trastuzumab est actuellement approuvé dans le traitement du cancer du sein métastatique et comme traitement adjuvant chez celles dont le cancer est Her-2 positif. Malheureusement, l'utilisation du trastuzumab a été associée à une incidence accrue d'insuffisance cardiaque congestive^{5,6}.

Épidémiologie

Dans les études initiales du cancer du sein métastatique, l'incidence globale de l'insuffisance cardiaque due au trastuzumab était de 22 %, 10 % des patientes présentant des symptômes de la

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Abdul Al-Hesayen, MD
Luigi Casella, MD
Thierry Charron, MD
Asim Cheema, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Stuart Hutchison, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD (chef)
Arnold Pinter, MD
Trevor I. Robinson, MD
Duncan J. Stewart, MD
Andrew Yan, MD

Hôpital St. Michael

30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Terrence Donnelly Heart Centre



UNIVERSITY
OF TORONTO

Tableau 1 : Données d'efficacité provenant d'études randomisées avec le trastuzumab				
Étude	N	Survie globale moyenne (valeur p)	Taux de réponse (valeur p)	Temps médian jusqu'à l'échec du traitement (valeur p)
Slamon, 2001 ⁵	469	25.1 vs. 20.3 months (0.0046)	50 % vs. 32 % (<0.001)	7.4 vs. 4.6 months (<0.001)
Marty, 2005 ⁴	186	31.2 vs. 22.7 months (0.0325)	61 % vs. 34 % (0.0002)	9.8 vs. 5.3 months (0.0001)

classe fonctionnelle III ou IV de la New York Heart Association (NYHA)⁵. Le risque était plus élevé chez les patientes recevant des anthracyclines en concomitance avec le trastuzumab que chez celles recevant le trastuzumab seul, soit de 27 % vs 13 %, respectivement. Des études ultérieures ont été conçues pour éviter d'utiliser en concomitance une anthracycline et le trastuzumab et les résultats indiquent que l'incidence de la dysfonction systolique était d'environ 5 %, 2 % développant une insuffisance cardiaque congestive symptomatique et 1 % présentant des symptômes de la classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA (tableau 2)^{4,7-10}. Dans ces études, seul un décès a été associé à l'utilisation du trastuzumab⁷. Les facteurs de risque de développement d'une dysfonction cardiaque incluaient l'exposition antérieure ou concomitante à une anthracycline, l'âge > 50 ans, une dysfonction cardiaque préexistante et des symptômes de la classe fonctionnelle II ou plus de la NYHA avant l'instauration du traitement^{10,11}.

Pathophysiologie

Le trastuzumab cible un récepteur tyrosine kinase (RTK), appelé HER2 (également appelé ErbB2 ou neu), réduisant sa capacité de signalisation intracellulaire. La famille de récepteurs tyrosine kinases de type ErbB comprend des protéines de surface qui régulent les fonctions spécifiques des cellules, telles que la croissance cellulaire, la prolifération et la survie. Il existe 4 types de récepteurs ErbB numérotés de 1 à 4. Ces récepteurs sont stimulés par un groupe de protéines appelées neurégulines, qui causent une hétérodimérisation entre ErbB2 et ErbB4 ou ErbB3¹².

Chez les souris présentant des anomalies génétiques au niveau de la neuréguline-1, d'ErbB2 ou d'ErbB4, le phénotype est similaire, caractérisé par l'absence de trabéculations dans le ventricule¹³. Lorsque l'expression d'ErbB2 est réduite d'environ 70 % chez les souris, leur cœur se développe normalement, mais elles développent également une cardiomyopathie dilatée¹⁴. Chez les rongeurs et les sujets humains adultes, une corrélation a été démontrée entre la dépression de la fonction myocardique et la baisse des taux myocardiques d'ErbB^{15,16}. Lors de la récupération de la fonction cardiaque, les taux myocardiques d'ErbB se rétablissent également¹⁵. De plus, comme c'est le cas avec le trastuzumab, le blocage de la signalisation d'ErbB2 altère la fonction myocardique³. Inversement, l'augmentation de la signalisation d'ErbB2 s'est avérée réduire l'insuffisance cardiaque dans des modèles d'insuffisance cardiaque induite par un infarctus, une infection virale, l'anthracycline et un stimulateur cardiaque chez des rongeurs et des chiens¹⁷.

La neuréguline-1, par l'activation des récepteurs ErbB2 et ErbB4, favorise l'hypertrophie et la prolifération des cardiomyocytes adultes et embryonnaires et surtout, réduit l'apoptose des cardiomyocytes¹⁸. On pense que la réduction de l'apoptose des cardiomyocytes entraîne un cycle d'aggravation de l'insuffisance cardiaque due à un nombre réduit de cardiomyocytes. Cela cause un étirement mécanique accru accompagné d'une activation neuro-humorale et par conséquent, une aggravation de la dysfonction myocardique et une apoptose myocardique subséquente¹⁹. La signalisation par le biais des récepteurs ErbB2 et ErbB4 protège les cardiomyocytes de l'apoptose en activant Akt. Akt est une sérine/thréonine kinase qui empêche l'apoptose *in vivo* par phosphorylation et inactivation des protéines intervenant dans la mort programmée des cellules^{19,20}. L'activation d'Akt seule est insuffisante pour protéger les cardiomyocytes de l'apoptose²¹. La survie des cardiomyocytes résulte probablement de la signalisation nette des cardiomyocytes en faveur de l'anti-apoptose, avec l'activation d'autres facteurs tels que le facteur-1 de type insuline et la cardiotrophine-1^{22,23}.

Si le trastuzumab prévient l'apoptose, la question est donc de savoir qu'est-ce qui déclenche l'activation des voies apoptotiques? L'hypothèse des « deux événements » a été élaborée pour expliquer la dysfonction cardiaque associée au traitement avec le trastuzumab (figure 1). Les voies du stress cardiaque sont induites par la surcharge hémodynamique ou la cardiotoxicité de l'anthracycline. L'utilisation du trastuzumab bloque la signalisation anti-apoptotique qui neutraliserait les voies de signalisation du stress cardiaque, entraînant ainsi une dysfonction cardiaque²⁴.

Prise en charge des patientes recevant un traitement avec le trastuzumab

Dysfonction cardiaque préexistante : Étant donné que toutes les études cliniques excluaient les patientes

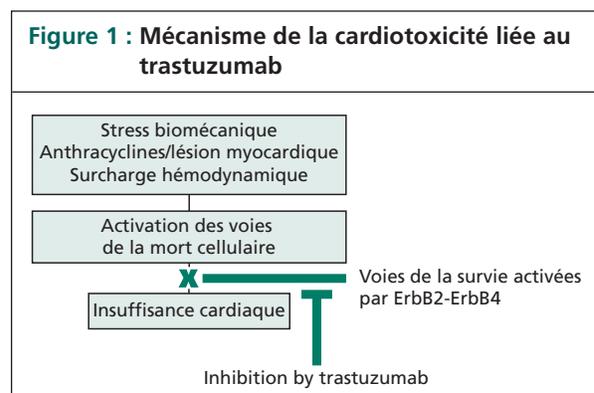


Tableau 2 : Événements cardiaques associés au trastuzumab dans le cancer du sein précoce				
Étude	Chimiothérapie et traitement avec le trastuzumab	FEVG initiale (%)	ICC (%)	Décès cardiaque (n)
HERA ⁸	Aucun	≥ 55	0	1
	Trastuzumab x 1 an		0,6	0
NSABP-B31 ¹⁰	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel	≥ 50	0,8*	1
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel + trastuzumab		4,1*	0
NCCTG N9831 ⁷	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel	≥ 50	0,3*	1
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel, puis trastuzumab		2,5*	1
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis paclitaxel + trastuzumab		3,5*	0
BCIRG 006 ²⁷	Doxorubicine + cyclophosphamide puis docétaxel	≥ 50	0,3	0
	Doxorubicine + cyclophosphamide puis docétaxel + trastuzumab		1,6	0
	Docétaxel + carboplatine + trastuzumab		0,4	0
FinHer ⁹	Pas de trastuzumab		3	0
	Trastuzumab x 9 semaines		0	0

*Incidence cumulative

présentant une dysfonction cardiaque préexistante, on ne sait pas si l'utilisation du trastuzumab aggrave la fonction cardiaque. Cependant, dans le projet NSABP B-31 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), chez les patientes dont la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était marginale après avoir reçu une anthracycline, mais qui étaient encore admissibles au traitement avec le trastuzumab, on a noté un taux plus élevé de dysfonction cardiaque subséquente que chez celles dont les paramètres cardiaques étaient normaux lorsque l'on a instauré le trastuzumab⁷.

Développement d'une dysfonction cardiaque : La cardiotoxicité liée au trastuzumab n'est pas dose-dépendante et répond bien au traitement médical standard de l'insuffisance cardiaque et à l'arrêt du trastuzumab. Dans une revue rétrospective de 173 patientes traitées avec le trastuzumab, 49 ont présenté une baisse asymptomatique de la FEVG < 50 %, une diminution au-dessous de la valeur de base de la FEVG, ou des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC)²⁵. Parmi ces 49 patientes, 11 (79 %) des 14 femmes qui ont arrêté le traitement avec le trastuzumab après avoir développé une ICC symptomatique, ont été traitées avec succès par des traitements cardiaques adaptés. Chez quatre-vingt neuf des patientes ayant présenté une diminution asymptomatique de leur FEVG à l'imagerie cardiaque, la FEVG s'est rétablie avec ou sans traitement cardiaque après qu'elles ont cessé de prendre le trastuzumab. Ce rétablissement de la FEVG concorde avec d'autres rapports^{10,26}. Il est intéressant de noter qu'il y avait 17 patientes dans cette étude qui n'ont pas cessé de prendre le trastuzumab et qui ont développé une dysfonction cardiaque asympto-

matique; 15 ont récupéré leur FEVG, bien que 13 de ces patientes n'ait pas reçu de traitement médical pour leur dysfonction cardiaque.

Une fois que les patientes se sont rétablies de leur dysfonction cardiaque liée au trastuzumab, on se pose la question de savoir si le trastuzumab – un traitement pouvant sauver des vies – peut être réinstauré. Dans leur revue, Guarneri et ses collaborateurs ont constaté que parmi les 26 patientes dont la fonction cardiaque s'est totalement rétablie et chez qui l'on a réinstauré le trastuzumab, 16 (61 %) n'ont plus éprouvé d'effets cardiotoxiques²⁵. Parmi les 10 qui ont développé des effets cardiotoxiques récidivants, 5 se sont totalement rétablies après avoir cessé de prendre le trastuzumab. L'effet à long terme du trastuzumab sur le risque de développer de futurs événements cardiaques indésirables chez les femmes n'est pas connu.

Dans l'ensemble, l'évaluation de la FEVG devrait être effectuée avant l'instauration du traitement avec le trastuzumab, puis tous les 3 mois durant le traitement et à la fin du traitement. Elle doit être plus fréquente (toutes les 4 semaines) lorsque la FEVG est au-dessous de la limite inférieure de la normale ou a diminué d'au moins 10 % durant le traitement. Une évaluation doit également être effectuée si la patiente développe des signes et des symptômes d'ICC.

Minimisation de la dysfonction cardiaque : Deux stratégies ont été utilisées pour minimiser la cardiomyopathie liée au trastuzumab.

La première est d'éviter l'utilisation concomitante des anthracyclines et du trastuzumab. De nouveaux régimes thérapeutiques ont été élaborés qui intègrent le trastuzumab

à des traitements ne contenant pas d'anthracyclines. L'étude BCIRG 006 a comparé 2 régimes contenant des anthracyclines (doxorubicine et cyclophosphamide suivis du paclitaxel avec ou sans trastuzumab) avec un régime ne contenant pas d'anthracyclines (trastuzumab, docétaxel et carboplatine). Le régime ne contenant pas d'anthracyclines a été aussi efficace que les régimes contenant des anthracyclines et le trastuzumab et a été associé à une plus faible incidence de dysfonction cardiaque²⁷. Le taux d'événements cardiaques symptomatiques était de 1,2 % dans le groupe recevant le régime ne contenant pas d'anthracyclines comparativement à 2,3 % et à 1,2 % dans les groupes de traitement contenant des anthracyclines, avec ou sans le trastuzumab, respectivement. De même, l'incidence de la baisse absolue de la FEVG >15 % ou au-dessous de la limite inférieure de la normale était de 0,4 dans le groupe recevant un régime ne contenant pas d'anthracyclines comparativement à 2,4 et à 0,6 % dans les groupes recevant un régime contenant des anthracyclines, avec et sans le trastuzumab.

La deuxième stratégie est de réduire la durée du traitement avec le trastuzumab. Dans l'étude FinHer, après la chimiothérapie, les patientes HER-2 positives ont été assignées au hasard à 9 semaines de trastuzumab ou à aucun traitement⁹. L'étude a révélé que les patientes recevant le trastuzumab comparativement à celles qui ne recevaient pas ce médicament avaient une meilleure survie sans récurrence à 3 ans (89 % vs 78 %, respectivement, $p = 0,01$) et une tendance à avoir une meilleure survie globale (96 % vs 90 %, respectivement, $p = 0,07$). Ces résultats à la suite de 9 semaines de traitement avec le trastuzumab sont similaires à ceux observés dans d'autres études avec le trastuzumab administré pendant 1 ou 2 ans. De plus, aucun événement cardiaque n'a été observé dans cette étude, mais la période de suivi était trop courte.

Prédiction et prévention

Comment identifions-nous les patientes qui sont susceptibles de développer ou qui développent une cardiotoxicité avant que leur fonction ventriculaire gauche baisse? Actuellement, il n'existe pas d'études incluant des patientes traitées avec le trastuzumab. Cependant il existe des études examinant l'utilisation des troponines dans le cas d'une cardiotoxicité associée à d'autres chimiothérapies telles que les anthracyclines. Ces études ont montré que les taux de troponine I sont accrus chez environ 33 % des patientes après qu'elles ont reçu une chimiothérapie à forte dose et que cette augmentation est associée à l'apparition d'une FEVG réduite au cours de l'année suivant le traitement^{28,29}. On observe une élévation prolongée du taux de troponines chez les patientes qui développent une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique³⁰.

En fait, les taux de troponines sont utiles pour prédire le développement d'une dysfonction cardiaque. Dans une étude de 703 patientes atteintes de cancer et traitées avec une chimiothérapie à forte dose, une série de dosage de la troponine a été effectuée³¹. Les taux précoces de troponine I ont été mesurés avant et après chaque dose de chimiothérapie. Les taux tardifs de troponine I ont été mesurés un mois après la dernière dose de chimiothérapie. En utilisant une valeur positive de troponine I > 0,08 ng/mL, les patientes ont été regroupées selon qu'elles présentaient des valeurs précoces et tardives négatives de troponine I ou une augmentation uniquement des valeurs précoces de troponine I ou encore une augmentation des valeurs précoces et tardives de troponine I. Dans le premier groupe ayant des valeurs précoces et tardives négatives de troponine I, on n'a observé aucune réduction de la FEVG et l'incidence des événements cardiaques n'était que de 1 %. Cependant, dans les groupes où le taux de troponine I était élevé de façon précoce ou de façon précoce et tardive, on a noté une incidence plus élevée d'événements cardiaques (37 % et 84 %, respectivement).

Bien que l'on ait démontré que le peptide natriurétique cérébral (BNP) est un prédicteur de la dysfonction cardiaque induite par l'anthracycline, l'utilisation du BNP ou du NT-proBNP (N-terminal-probrain natriuretic peptide) comme prédicteur d'une cardiotoxicité liée au trastuzumab n'a pas été étudiée de façon extensive³². Une étude a utilisé le NT-proBNP pour examiner les réponses hémodynamiques des patientes à la perfusion du trastuzumab³³. Les femmes ayant un taux initial élevé de NT-proBNP présentaient un volume d'éjection systolique, un débit cardiaque et une résistance vasculaire systémique accrues immédiatement après la perfusion de trastuzumab. Cela indique une activité sympathique accrue chez les patientes qui, en raison de leur taux de NT-proBNP, présentent un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque. D'autres recherches sont nécessaires pour clarifier le rôle du BNP dans la prise en charge ou le diagnostic des cardiomyopathies liées au trastuzumab.

Lorsque l'on a identifié une patiente à risque, peut-on prévenir la détérioration de sa fonction cardiaque? Là encore, il n'existe pas d'informations concernant le trastuzumab. Pour ce qui est d'autres chimiothérapies cardiotoxiques, une étude a examiné l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)³⁴. Dans cette étude, 114 patientes atteintes d'un cancer et présentant un taux élevé de troponine I après avoir reçu une chimiothérapie à forte dose ont été assignées au hasard à un traitement de 20 mg/j d'énalapril ou à aucun traitement. L'énalapril a été amorcé un mois après que les patientes ont reçu leur chimiothérapie à forte dose et le traitement a été poursuivi pendant un an. On n'a

pas observé de réduction de la FEVG > 10 % causant une baisse au-dessous de la valeur limite de la normale de 50 % dans le groupe traité comparativement à une incidence de 43 % dans le groupe non traité. De plus, on n'a noté qu'un événement cardiaque clinique dans le groupe recevant l'énalapril comparativement à 40 dans le groupe témoin. Cela indique que le traitement avec l'énalapril pourrait prévenir le développement d'une cardiotoxicité tardive. Cependant, l'étude a été critiquée en raison de sa petite taille et de sa méthodologie ouverte. La reproduction des résultats de cette étude est essentielle pour établir les IECA comme un traitement préventif efficace.

D'autres médicaments, tels que les bêta-bloquants, qui se sont avérés bénéfiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, n'ont pas été étudiés pour la prévention et le traitement de la cardiomyopathie induite par la chimiothérapie. La dexrazoxane s'est avérée prévenir la cardiotoxicité de l'anthracycline, mais étant donné qu'elle peut réduire l'activité antitumorale, son utilisation est limitée³⁵. D'autres médicaments, qui se sont avérés prévenir la cardiotoxicité due à l'anthracycline dans des modèles animaux, incluent l'érythropoïétine, la thrombopoïétine et l'iloprost³⁶⁻³⁸. Cependant, leur effet dans la prévention de la cardiotoxicité est inconnu. Ces médicaments nécessitent des études plus approfondies afin que l'on détermine leurs rôles possibles dans la prévention de la dysfonction cardiaque liée au trastuzumab.

Conclusion

Le trastuzumab est un traitement qui peut sauver des vies chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. L'utilisation de ce médicament est associée à l'apparition d'une dysfonction systolique chez 5 % des patientes, 2 % développant une insuffisance cardiaque congestive symptomatique. L'hypothèse des « deux événements » a été proposée pour expliquer le mécanisme de la dysfonction cardiaque : tout d'abord, l'activation des voies apoptotiques due à l'anthracycline ou à un autre stress cardiaque et deuxièmement, la perte de la signalisation anti-apoptotique due à l'utilisation du trastuzumab. La dysfonction cardiaque liée au trastuzumab n'est pas dose-dépendante et la majorité des patientes récupéreront leur fonction cardiaque avec l'arrêt du trastuzumab et avec un traitement standard de l'insuffisance cardiaque. Le trastuzumab peut être réinstauré en toute sécurité lorsque la fonction cardiaque est rétablie. La FEVG devrait être surveillée durant le traitement. D'autres recherches sont nécessaires pour identifier les effets cardiovasculaires à long terme du trastuzumab ainsi que pour identifier des marqueurs pour prédire quelles patientes développeront une dysfonction cardiaque et comment les traiter.

Références

1. International Agency for Research on Cancer. *Handbooks of Cancer Prevention: Breast cancer screening*. Lyon: IARC; 2002.
2. Canadian Cancer Society/National Cancer Institute of Canada. *Canadian Cancer Statistics 2007*. Toronto, Canada; 2007.
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.
4. Marty M, Cognetti MM, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23:4265-4274.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
6. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, et al. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): Primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? *Semin Oncol* 1999;26:96-101.
7. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
8. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
9. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820.
10. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23:7811-7819.
11. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004;13:173-183.
12. Freedman NJ, Ginsburg GS. Novel –and “neu” – therapeutic possibilities for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1448-1450.
13. Garratt An, Oozcelik C, Birchmeier C. ErbB2 pathways in heart and neural diseases. *Trends Cardiovasc Med* 2003;13:80-86.
14. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002;8:459-65.
15. Rohrbach S, Niemann B, Silber RE, et al. Neuregulin receptors erbB2 and erbB4 in failing human myocardium –depressed expression and attenuated activation. *Basic Res Cardiol* 2002; 100:240-249.
16. Rohrbach S, Yan X, Weinberg EO, et al. Neuregulin in cardiac hypertrophy in rats with aortic stenosis. Differential expression of erbB2 and erbB4 receptors. *Circulation* 1999;100:407-412.
17. Liu X, Fu X, Li Z, et al. Neuregulin-1/erbB activation improves cardiac function and survival in models of ischemic, dilated and viral cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1438-1447.
18. Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, et al. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem* 1998;273:10261-10269.
19. Foo RS, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest* 2005;115:565-571.
20. Yan ZZ, Tschopp O, Di-Poi N, et al. Dosage-dependent effects of Akt/protein kinase Balpha (PKBalpha) and Akt3/PKBgamma on thymus, skin and cardiovascular and nervous system development in mice. *Mol Cell Biol* 2005;25:10407-10418.
21. Skurk C, Izumiya Y, Maatz H, et al. The FOXO3a transcription factor regulated cardiac myocyte size downstream of AKT signaling. *J Biol Chem* 2005;280:20814-20823.
22. McMullen JR, Shioi T, Huang WY, et al. The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase (P110alpha) pathway. *J Biol Chem* 2004;279:4782-4793.

23. Kuwahara K, Saito Y, Kishimoto I, et al. Cardiotrophin-1 phosphorolates akt and BAD, and prolongs cell survival via a PI3K-dependent pathway in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:1385-1394.
24. Chien KR. Herceptin and the heart – a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006;354:789-790.
25. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107-4115.
26. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820-7826.
27. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer: First planned interim efficacy analysis (abstract 1). Data presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8, 2005; San Antonio, TX.
28. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;34:517-522.
29. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002;13:710-715.
30. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis* 1997;8:537-541.
31. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-2754.
32. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000;103:158-163.
33. Knobloch K, Tepe J, Lichtenhagen R, et al. Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity during immunotherapy with trastuzumab. *Int J Cardiol* 2007; (e-published Mar 30).
34. Carinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;113:2474-2481.
35. van Dalen E, Michiels E, Caron H, et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD0005006.
36. Li L, Takemura G, Li Y, et al. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113:535-543.
37. Li K, Sung RY, Huang WZ, et al. Thrombopoietin protects against in vitro and in vivo cardiotoxicity induced by doxorubicin. *Circulation* 2006;113:2211-2220.
38. Neilan TG, Jassal DS, Scully MF, et al. Iloprost attenuates doxorubicin-induced cardiac injury in a murine model without compromising tumour suppression. *Eur Heart J* 2006;27:1251-1256.

Résumés scientifiques d'intérêt connexe

Valeur pronostique de la troponine I dans la stratification du risque cardiaque chez les patientes atteintes du cancer recevant une chimiothérapie à forte dose

CARDINALE G, SANDRI MT, COLOMBO A, COLOMBO N, BOERI M, LAMANTIA G, CIVELLI M, PECCATORI F, MARTINELLI G, FIORENTINI C, CIPOLLA CM, MILAN, ITALIE

Renseignements généraux : Chez les patientes qui présentent une

tumeur maligne agressive et reçoivent une chimiothérapie à forte dose, même une légère augmentation de la troponine I (TnI) est associée à une dysfonction ventriculaire gauche tardive. Le temps écoulé jusqu'à l'apparition de lésions myocardiques subcliniques et leur impact sur le pronostic clinique n'a jamais fait l'objet d'études antérieures.

Méthodologie et résultats – Chez 703 patientes atteintes d'un cancer, nous avons mesuré le taux de TnI peu de temps après la chimiothérapie (TnI précoce) et un mois plus tard (TnI tardive). La troponine était considérée comme positive pour les valeurs $\geq 0,08$ ng/mL. Une évaluation clinique et une évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (échocardiographie) ont été effectuées avant la chimiothérapie, 1, 3, 6 et 12 mois après la fin du traitement et à nouveau tous les 6 mois par la suite. Trois schémas différents pour le taux de TnI ont été identifiés, et les patientes ont été regroupées en conséquence. Chez 495 patientes, les valeurs précoces et tardives de la TnI étaient $< 0,08$ ng/mL (groupe TnI -/-) ; chez 145, on n'a noté qu'une augmentation précoce (groupe TnI +/-) ; et chez 63 patientes, les deux valeurs ont augmenté (groupe TnI +/+). Dans le groupe TnI -/-, aucune réduction significative de la fraction d'éjection n'a été observée durant le suivi, et on a noté une très faible incidence d'événements cardiaques (1 %). Par opposition, une plus grande incidence d'événements cardiaques a été notée chez des patientes TnI-positives, en particulier dans le groupe TnI +/- (84 % vs 37 % dans le groupe TnI -/-, $p < 0,001$).

Conclusions – Le schéma de libération de la TnI après une chimiothérapie à forte dose permet d'identifier les patientes présentant différents risques d'événements cardiaques au cours des trois années suivantes. Cette stratification nous permet de différencier le programme de surveillance et de planifier, chez certaines patientes, des stratégies de prévention visant à améliorer le pronostic clinique.

Circulation 2004 ;109 :2749-2754

Réunions scientifiques à venir

1^{er} au 5 septembre 2007

Réunion annuelle de la Société européenne de cardiologie

Vienne, Autriche

Renseignements : www.escardio.org

20 au 24 octobre 2007

Société canadienne de cardiologie SCC 2007

Ville de Québec, Québec

Renseignements : www.cardiocongress.org

Les D^s Tsang et Moe déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharma Canada Inc.