



UNE RECHERCHE SUBSIDIÉE PAR LE FONDS

Les effets cardiotoxiques de la chimiothérapie sont-ils prévisibles?

| par le Dr Jean-Marie Segers, journaliste médical

Certains médicaments utilisés en chimiothérapie, tels que les dérivés d'anthracycline, ont des effets toxiques graves sur le cœur. Une étude *in vitro* sur des myocytes issus de cellules souches pluripotentielles tend à prouver que l'effet toxique de ces médicaments sur les cellules musculaires du cœur est prévisible. C'est l'objet de la thèse de doctorat de Johanna Jacobs, réalisée au service de cardiologie de l'UZ Leuven, sous la supervision des professeurs Stefan Janssens et Lucas Van Aelst.

Depuis quelques décennies de plus en plus de cancers sont traités par la chimiothérapie, ce qui augmente sensiblement l'espérance de vie des patients. Ces traitements ne sont malheureusement pas dénués d'effets secondaires importants, tant à court qu'à moyen et long terme.

Parmi ceux-ci, les complications cardiovasculaires sont les plus redoutables car elles peuvent menacer la survie du patient et nécessiter un arrêt précoce de la chimiothérapie. Certains effets secondaires ne se manifestent que quelques années après le traitement oncologique. Il semblerait que cette toxicité cardiaque ne touche pas tous les patients de la même façon et qu'il y ait à cet égard une grande variabilité individuelle.

L'importance de la cardiotoxicité est probablement d'origine génétique. Certains patients ne présentent que des complications bénignes, tandis que chez d'autres apparaît une pathologie grave, voire gravissime, pouvant

nécessiter le traitement ultime de la transplantation cardiaque.

De plus, grâce au succès des traitements anticancéreux, les patients sont de plus en plus âgés, ce qui les rend aussi plus susceptibles de présenter des pathologies cardiovasculaires liées au vieillissement. Ces comorbidités cardiovasculaires, qu'elles soient synchrones ou métachrones, présentent un nouveau défi d'une importance cruciale pour les équipes multidisciplinaires qui prennent en charge les patients qui souffrent d'une pathologie cancéreuse.

Effets cardiotoxiques importants

Les traitements anticancéreux peuvent être à l'origine de plusieurs complications cardiovasculaires, parmi lesquelles l'effet toxique sur la fonction ventriculaire gauche est sans aucun doute la plus redoutable.

Cette complication survient le plus souvent suite aux traitements par *anthracyclines*, tels que la doxorubicine, l'épirubicine et l'idarubicine, mais elle

Près de 5 % des patients traités par doxorubicin risquent des complications cardiaques.



peut également se présenter avec des produits plus récents tels que le trastuzumab, les *inhibiteurs de proteasome et de tyrosine kinase*.

Les dérivés d'anthracycline comme la doxorubicine sont couramment prescrits pour traiter les cancers du sein et les cancers hématologiques. Si cette complication cardiologique redoutable, qui menace la survie du patient, touche actuellement environ 5 % des malades, le vieillissement de la population aura pour effet d'augmenter encore le nombre de patients qui en seront victimes.

Dès que le diagnostic de la toxicité cardiaque est confirmé par échocardiographie et que la fonction cardiaque est menacée, la chimiothérapie doit être adaptée voire arrêtée, tandis que l'insuffisance cardiaque qui en résulte sera traitée par les médicaments adéquats. Malheureusement les dégâts occasionnés au muscle cardiaque sont quasi irréversibles. L'idéal serait que l'oncologue puisse prévoir avant de débiter le traitement quelle substance

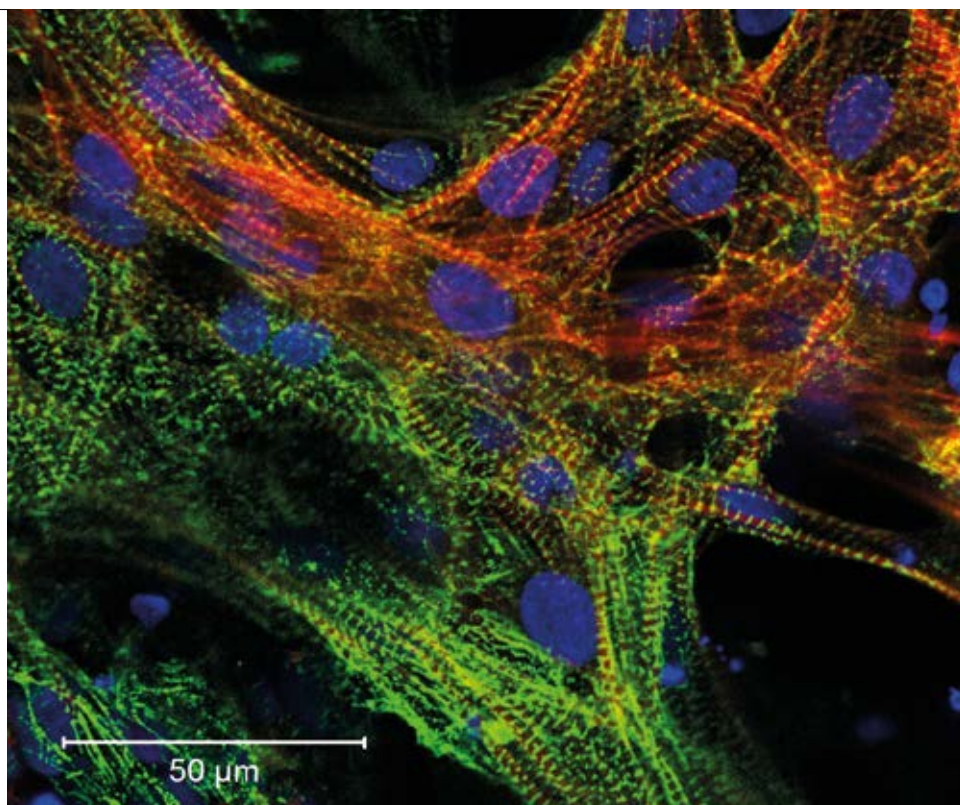
anticancéreuse produira une insuffisance cardiaque et chez quel patient, ce qui lui permettrait de choisir la médication la plus adéquate et la moins cardiotoxique possible. Dans la pratique cela ne semble pas du tout évident. C'est la raison pour laquelle les chercheurs se penchent sur une méthode cliniquement utilisable qui permettrait de reconnaître préventivement les patients les plus vulnérables et d'éviter ainsi des dégâts irréversibles au muscle cardiaque.

.....
Il est important d'identifier rapidement les patients les plus vulnérables pour leur éviter une atteinte cardiaque irréversible.
.....

Evaluation quantitative et qualitative

La mise en contact in vitro de cardiomyocytes du patient avec différents dosages de produits chimiothérapeutiques et l'évaluation de leur réaction, tant au niveau structurel que fonctionnel, devrait permettre d'adapter dès le

Myocytes cardiaques dérivés de cellules souches pluripotentes induites avec noyaux colorés en bleu, actine (protéine structurelle du cytosquelette) colorée en vert et actine (protéine contractile) colorée en rouge. Le jaune indique le chevauchement de l'actine et des filaments d'actine au niveau des disques.



Les chercheurs veulent aussi évaluer des substances cardioprotectrices.

départ le traitement anticancéreux afin d'éviter, ou au moins minimiser, l'atteinte cardiaque.

A l'inverse, cette même technique peut être utilisée pour évaluer des substances cardioprotectrices qui pourraient être administrées en même temps. Des cardiomyocytes sont produits dans ce but en laboratoire, à partir de cellules souches pluripotentes issues de globules blancs du patient.

Dans une première phase de l'étude, les chercheurs évaluent la toxicité de la doxorubicine. L'effet toxique de la substance chimiothérapeutique sur les cardiomyocytes est évalué de plusieurs façons. L'examen microscopique, à la fois quantitatif et qualitatif, permet de se rendre compte dans quelle mesure les cellules cardiaques survivent ou présentent des signes de dégénérescence.

Les chercheurs analysent ensuite la formation de radicaux oxygénés et évaluent la fonction contractile des cellules. Pour valider les analyses, les cellules issues de patients ayant eu une transplantation

cardiaque et ayant donc subi une toxicité maximale sont comparées aux cellules de volontaires en bonne santé.

Dans une phase ultérieure de l'étude, les cardiomyocytes de patients présentant une cardiotoxicité modérée à la doxorubicine seront évalués. L'objectif final est d'élaborer un traitement personnalisé, après avoir estimé la sensibilité individuelle à la toxicité cardiaque suite au traitement par dérivés de l'anthracycline.

A l'avenir, ce procédé pourra également être employé pour évaluer la toxicité cardiaque d'*agents alkylant* comme la cyclophosphamide et l'ifosfamide, les *médicaments liés à l'HER2*, comme le trastuzumab et le pertuzumab, les *inhibiteurs de protéasome*, comme le bortezomib et le carfilzomib.

La différenciation de cellules souches ne se limite pas aux cardiomyocytes, mais s'applique aussi aux cellules endothéliales, ce qui ouvre la porte à d'autres procédés avec d'autres produits chimiques. ■