



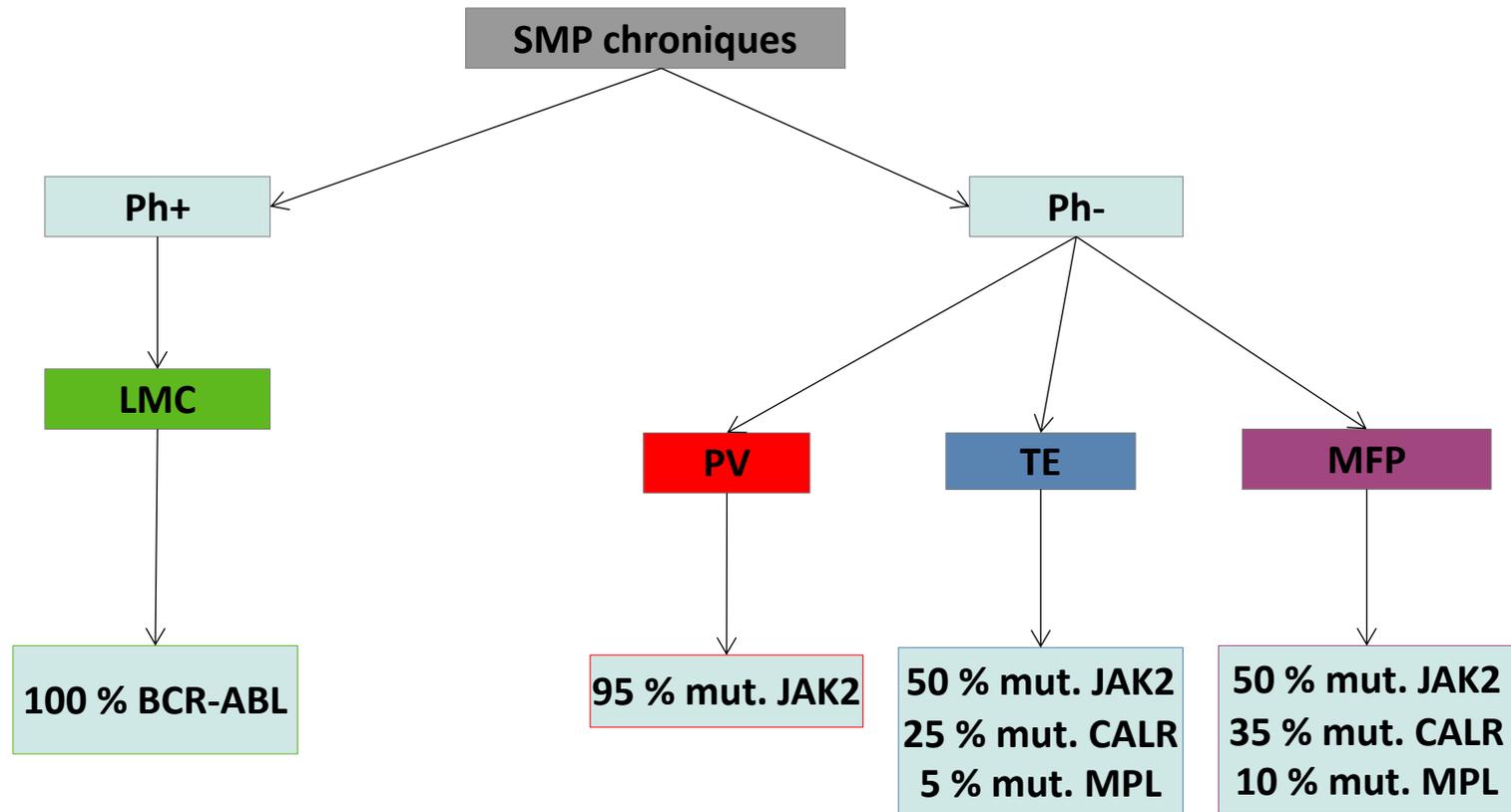
# Mise au point sur les complications artérielles des ITKs chez les patients traités pour une LMC

**Gabrielle SARLON-BARTOLI**  
**PUPH Médecine Vasculaire Marseille**

**Vendredi 27 novembre 2020**  
**Cours de DES de Médecine Vasculaire – Séminaire Oncovasculaire**

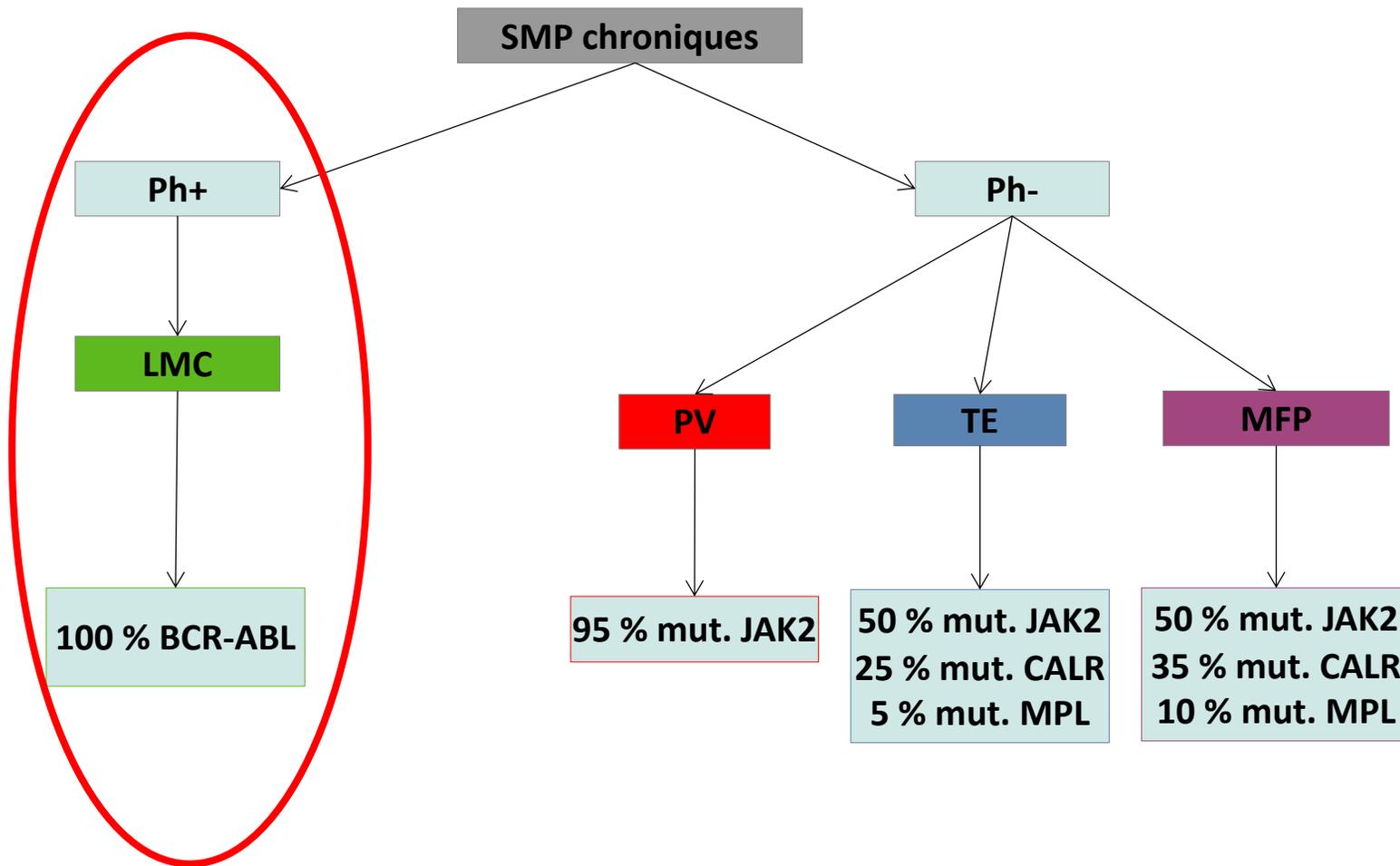
# Syndromes myéloprolifératifs chroniques

- ✓ Ensemble **hétérogène** d'hémopathies myéloïdes clonales chroniques
- ✓ Prolifération excessive cellules myéloïdes **matures**
- ✓ Anomalie génétique **acquise** de la cellule souche hématopoïétique
- ✓ Adulte en **seconde moitié de vie ++**, rarement adulte jeune et exceptionnellement enfant (TE et LMC)

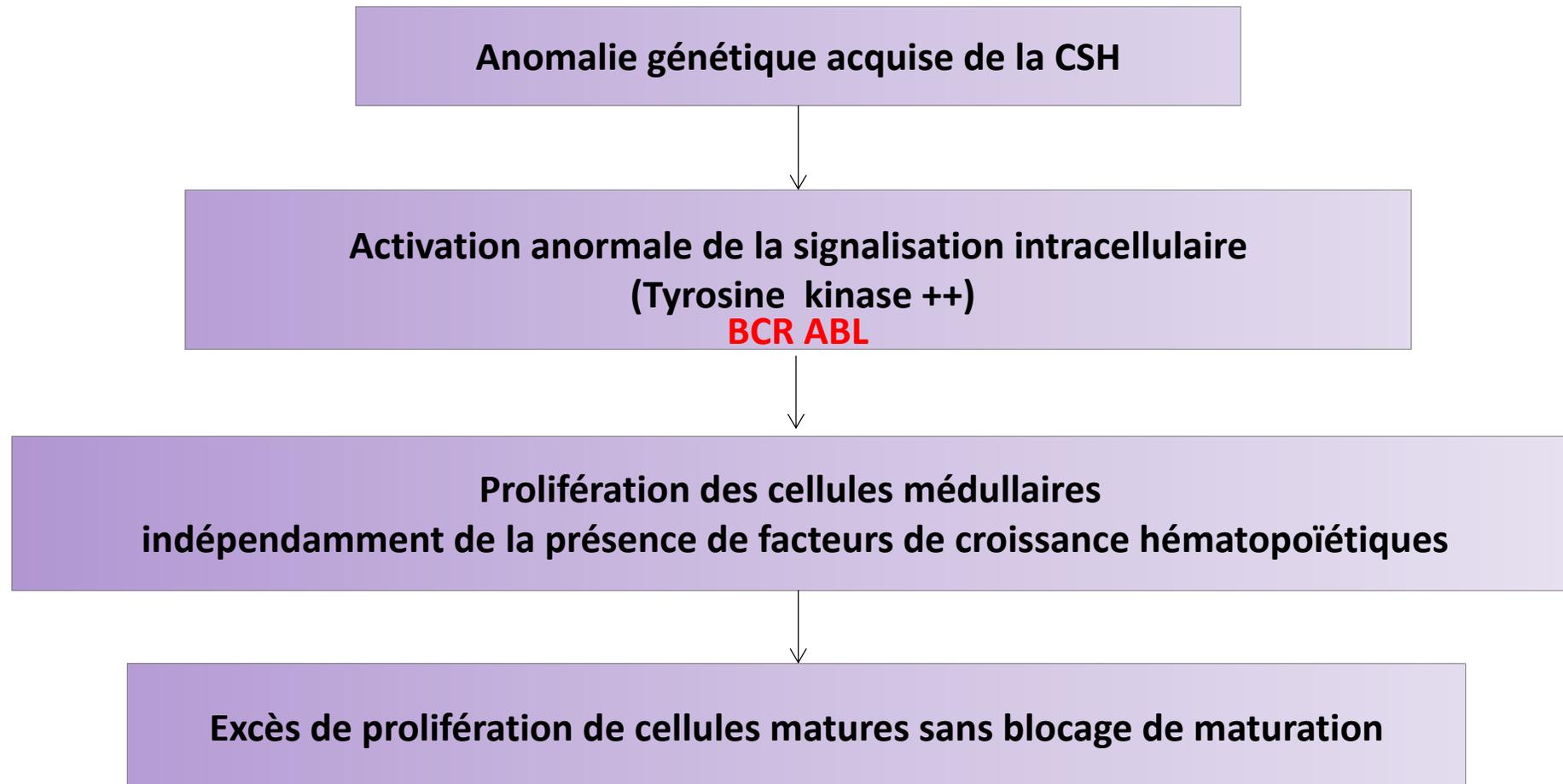


# Syndromes myéloprolifératifs chroniques

- ✓ Ensemble **hétérogène** d'hémopathies myéloïdes clonales chroniques
- ✓ Prolifération excessive cellules myéloïdes **matures**
- ✓ Anomalie génétique **acquise** de la cellule souche hématopoïétique
- ✓ Adulte en **seconde moitié de vie ++**, rarement adulte jeune et exceptionnellement enfant (TE et LMC)

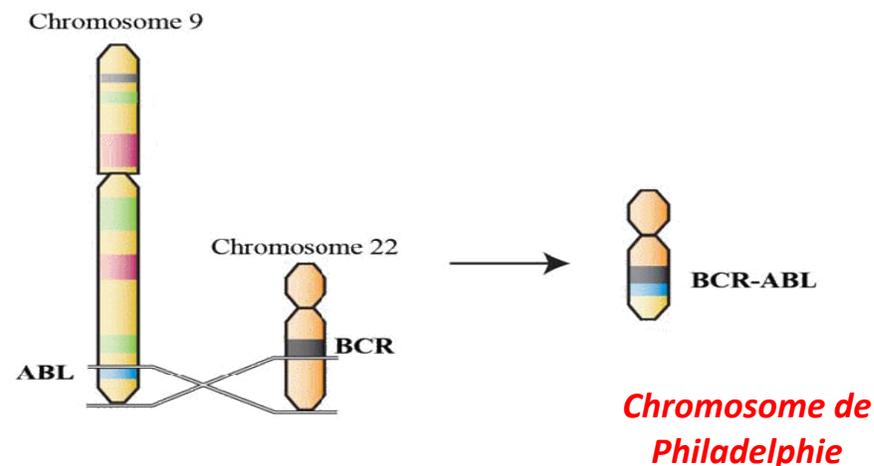


# Syndromes myéloprolifératifs chroniques



# Leucémie myéloïde chronique

- ✓ Caractérisée par une translocation t(9;22)
- ✓ **Anomalie nécessaire et suffisante à la LMC**
- ✓ et un transcrite de fusion BCR-ABL → ABL protéine à activité tyrosine kinase est activée de façon constitutive par BCR



SMP prédominant sur la lignée granuleuse neutrophile

**Evolution spontanée vers une transformation en leucémie aiguë (100%)**

Rare (1-2 cas/100000 hab./an) => ~800 nouveaux cas/an

À tout âge, mais adulte d'âge moyen ++ (médiane au diagnostic = 55 ans)

Légère prédominance masculine

5 % des cas : exposition benzène/radiations ionisantes

# Leucémie myéloïde chronique

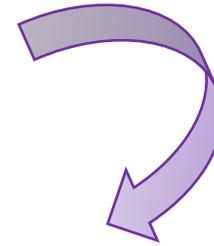
## Circonstances de découverte

- **Fortuit / hémogramme systématique → 40 %**
- Hyperleucocytose avec myélémie + basocytose - thrombocytose
- AEG
- Bilan d'une SMG
- Bilan d'une hyperuricémie
- Suivi post-exposition benzène/radiations ionisantes
- + rarement → complication révélatrice :

Crise de goutte / Colique néphrétique

Thrombose

Infarctus splénique / Rupture de rate

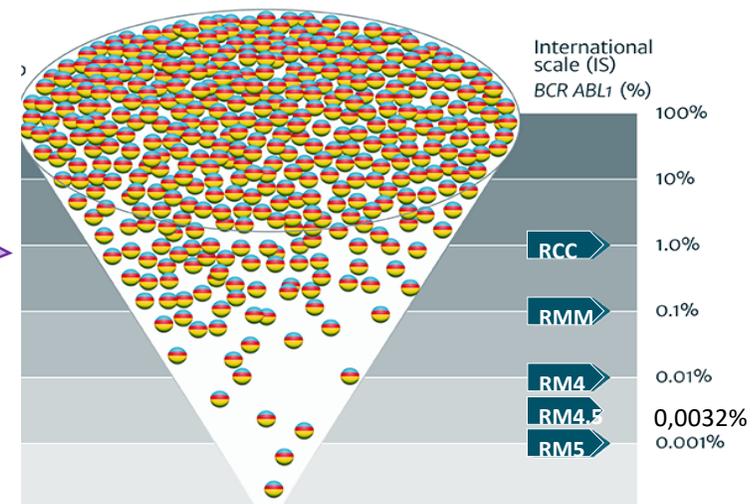
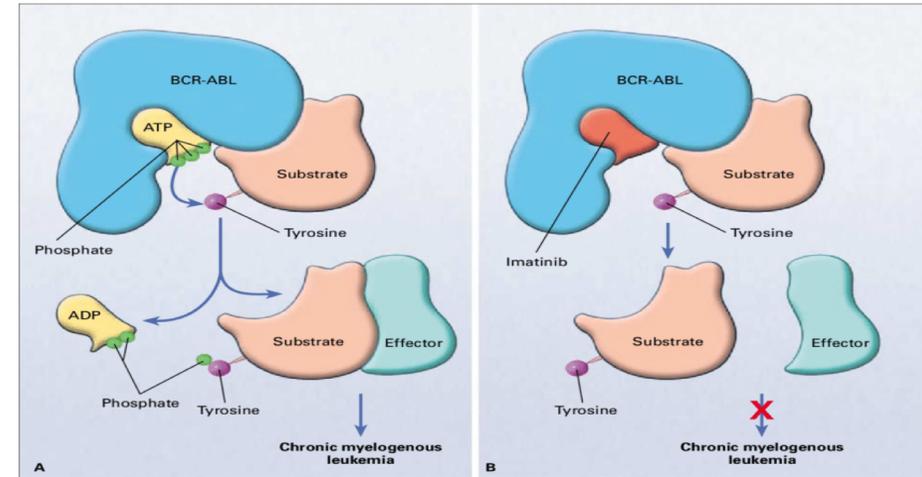


- **Cytologie sanguine**
- **Myélogramme**
- **Caryotype**
- **Biologie moléculaire (BCR ABL)**

# Leucémie myéloïde chronique

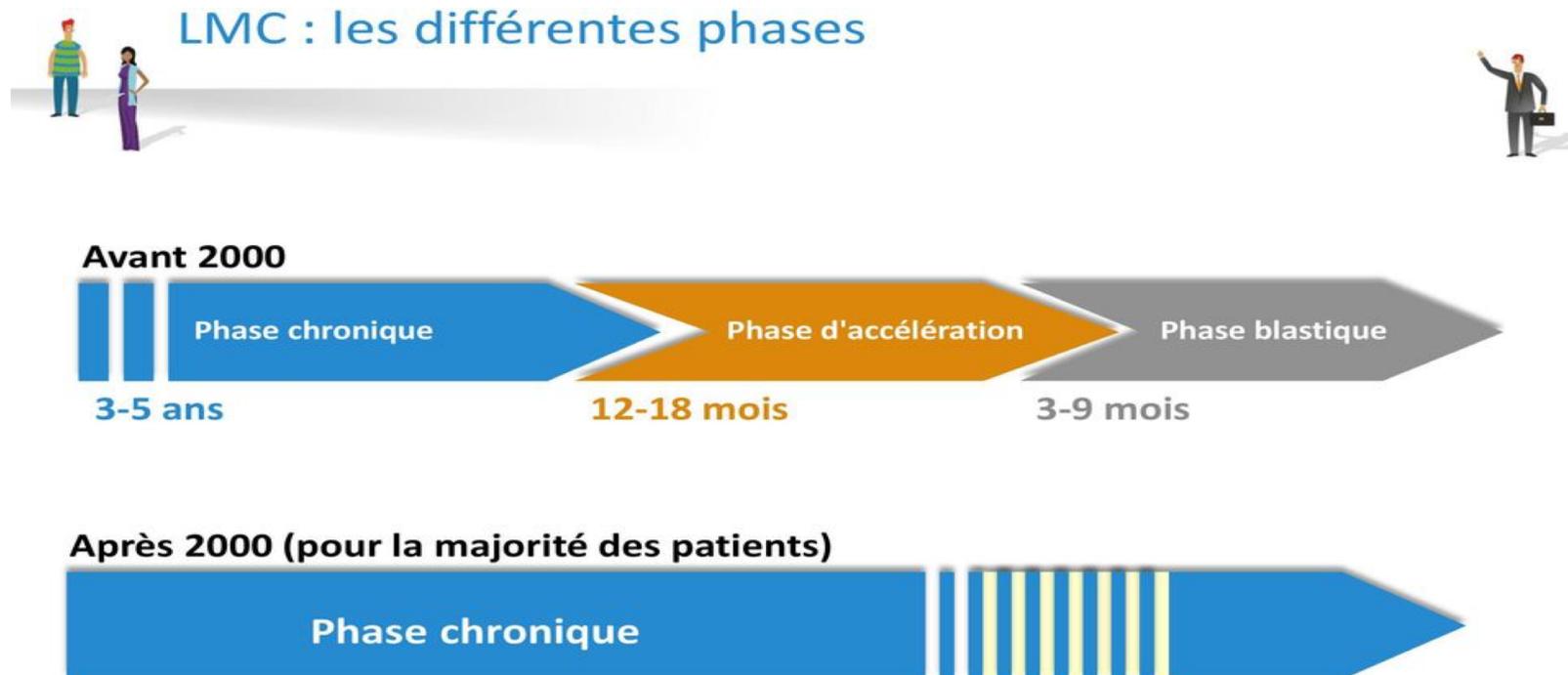
## Principe du traitement : la Révolution des ITKs

- Première thérapie ciblée de cancérologie
- Prise quotidienne PO, à vie
- Arrêtés chez certains patients en très bonne réponse (premiers essais 2006)
- Simple, à domicile, traitement efficace
- Suivi de la réponse simple et standardisé (transcrit BCR ABL mesuré en RQ-PCR dans le sang)



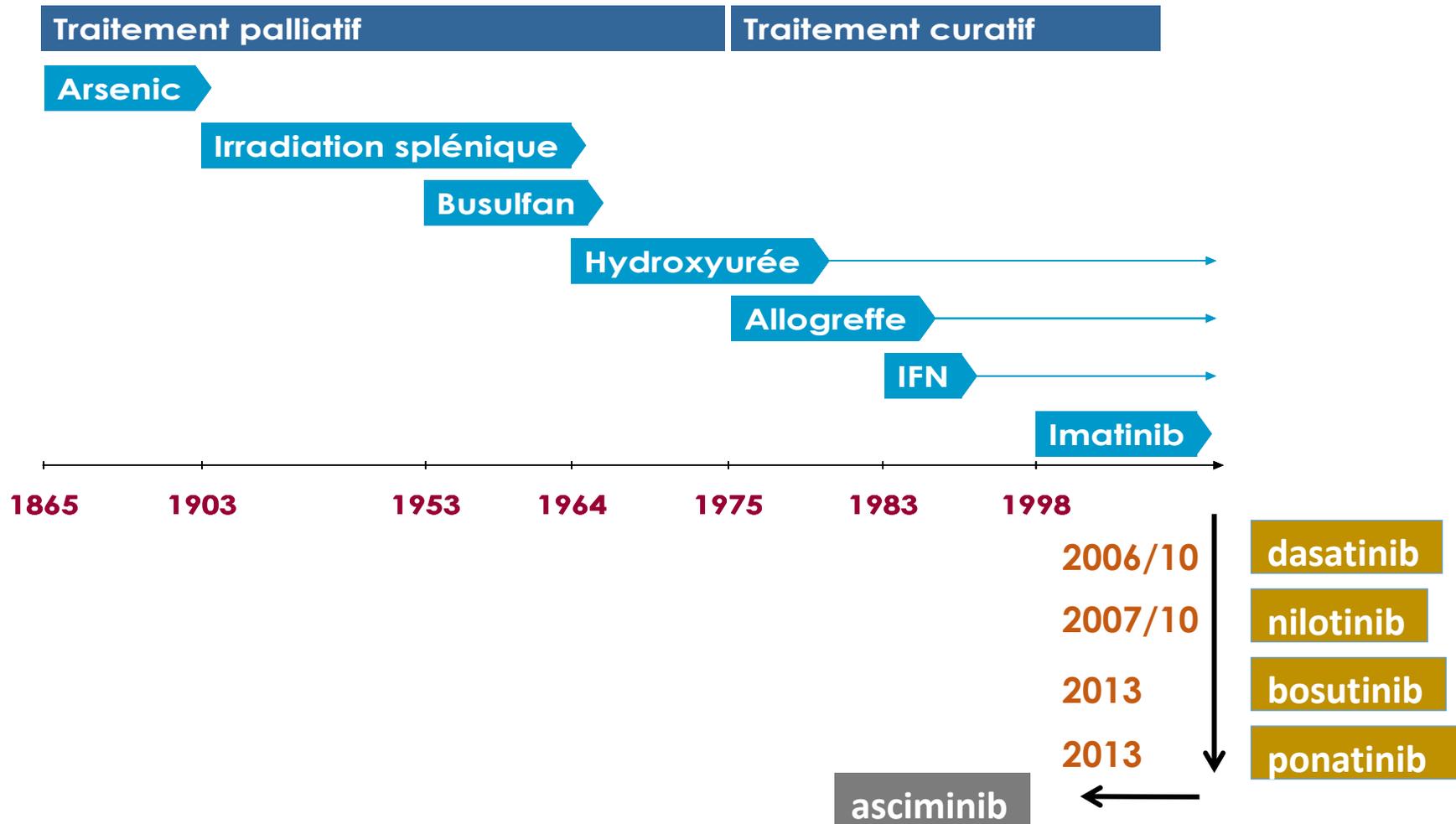
# Leucémie myéloïde chronique

Principe du traitement : la Révolution des ITKs sur le pronostic !



# Leucémie myéloïde chronique

Principe du traitement : la Révolution des ITKs



# Leucémie myéloïde chronique

Principe du traitement : la Révolution des ITKs

1. L'imatinib (Glivec®)
2. Le dasatinib (Sprycel®)
- 3. Le nilotinib (Tasigna®)**
4. Le bosutinib (Bosulif®)
- 5. Le ponatinib (Iclusig®)**

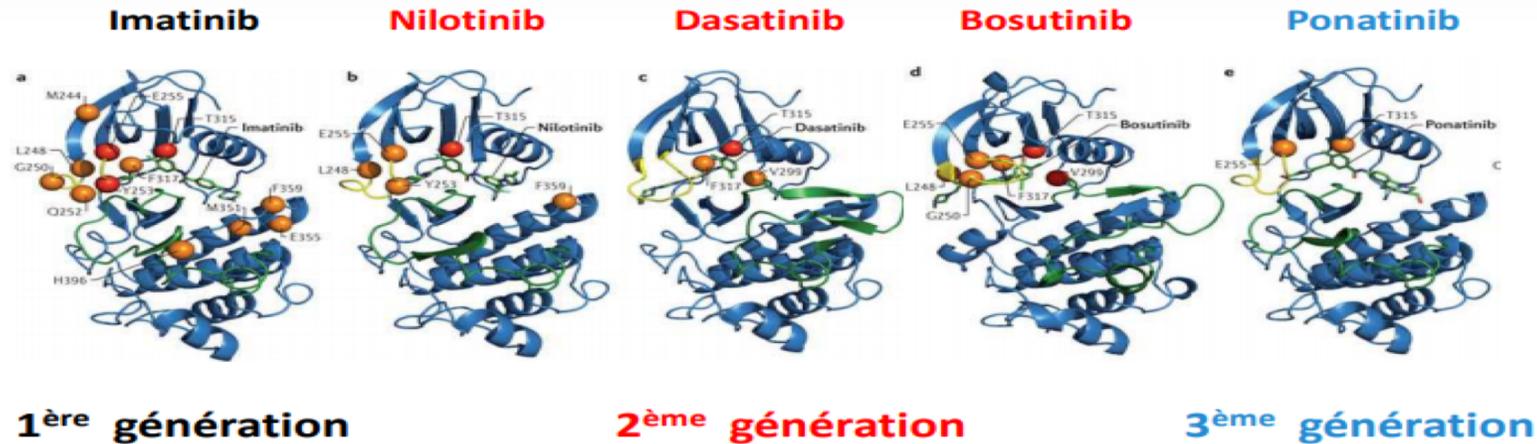
# Leucémie myéloïde chronique

## Les 3 Objectifs de la Prise en Charge

- 1. Survie au long cours sans transformation**
- 2. Sans toxicité limitant la qualité de vie**
- 3. Réponse profonde permettant un arrêt de traitement**

# Leucémie myéloïde chronique

ITKs / Ligne thérapeutique / Effets secondaires



-Toujours largement utilisé en 1ère ligne  
-Rash cutané, oedèmes  
-Arthralgies, myalgies, crampes

-Plus puissants  
-Échec ou intolérance Imatinib  
-Nilotinib en 1ère intention (Sokal haut)  
-Pleurésie/ HTAP(Dasatinib)  
-Accidents artériels, atteintes pancréatiques (Nilotinib)

-Très peu de résistances  
-Complications cardio-vasc

Effets indésirables communs : asthénie, toxicité digestive, cutanée, hématologique, allongement QT

# Effets cardiovasculaires du Nilotinib

Série rétrospective

11 patients sur 179 sous Nilotinib (6%) présentaient une artériopathie périphérique des membres inférieurs

**Table 1.** Patient characteristics before and at cardiovascular event\*

<b>Patients with PAD, No. (%)</b>	<b>11 (100)</b>
PAD event in clinical trial, No. (%)	10 (90.9)
Male, No. (%)	6 (54)
CML CP, No. (%)	10 (90.9)
Hypereosinophilic syndrome, No. (%)	1 (9.1)
Nilotinib as frontline therapy, No. (%)	2 (18.2)
Mean age at diagnosis of CML, y (range)	54.27 (30–67)
Mean age at first event, y (range)	62.82 (44–81)
Mean duration of CML at start of nilotinib, wk (range)	347.0 (8–651) <b>7 ans</b>
Mean duration of nilotinib until first event, wk (range)	105.1 (16–212) <b>2 ans</b>
Cardiovascular risk factors at start of nilotinib, No. (%)	
None	1 (9.1)
1	3 (27.3)
2	3 (27.3)
≥3	4 (36.4)

# Etude ENESTnd : LMC en phase chronique

1 <sup>er</sup> évènement cardiovasculaire/an N(%)	Nilotinib 600 mg (n=279)	Nilotinib 800 mg (n=277)	Imatinib 400 mg (n=280)
< 1 an	4 (1,4)	10 (3,6)	2 (0,7)
≥ 1 an à < 2ans	4 (1,4)	6 (2,2)	0
≥ 2 an à < 3ans	7 (2,5)	6 (2,2)	1 (0,4)
≥ 3 an à < 4ans	4 (1,4)	4 (1,4)	1 (0,4)
≥ 4 an à < 5ans	1 (0,4)	6 (2,2)	1 (0,4)
≥ 5 an à < 6ans	5 (1,8)	9 (3,2)	1 (0,4)
≥ 6 an à < 7ans	3 (1,1)	2 (0,7)	1 (0,4)
≥ 7 an à < 8ans	0	1 (0,4)	0

L'incidence des évènements cardiovasculaires est plus importante dans le bras nilotinib, dose dépendante et reste constante par année de traitement

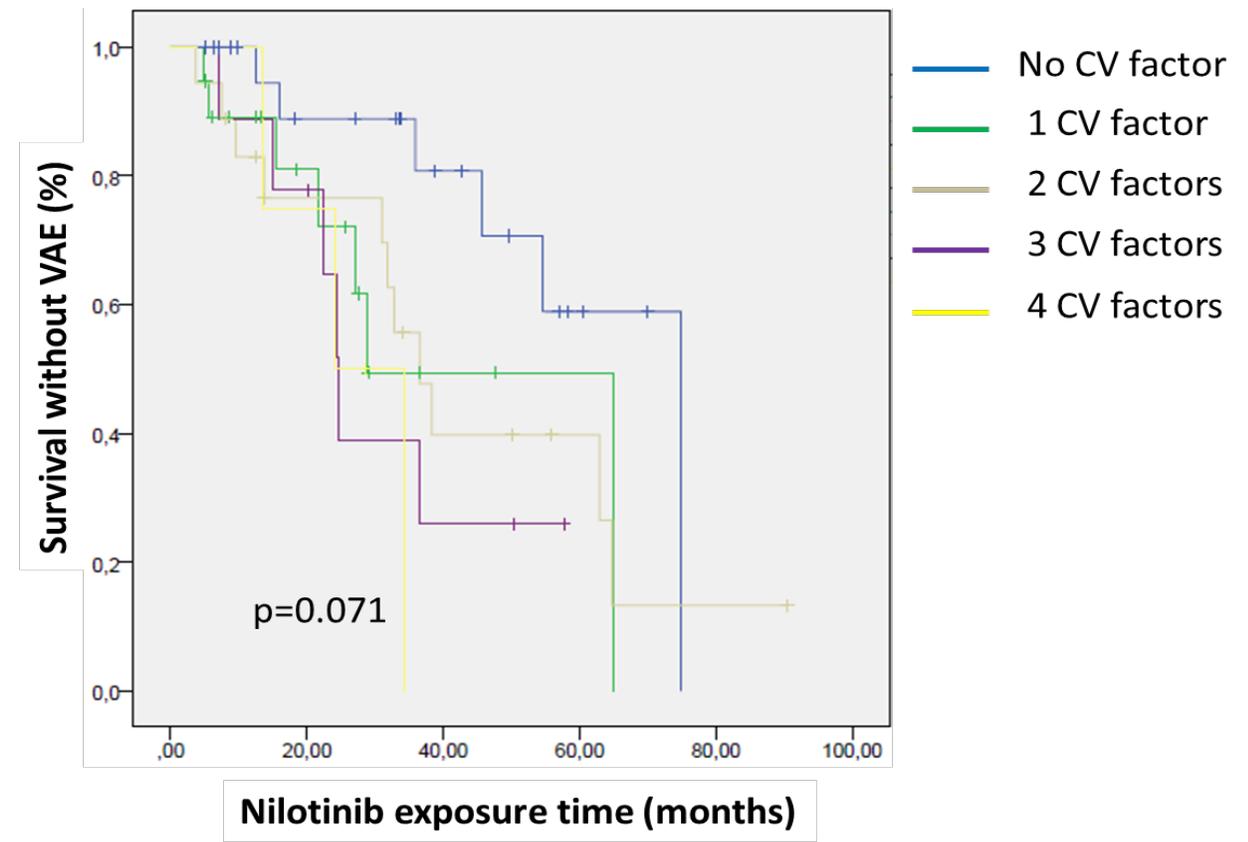
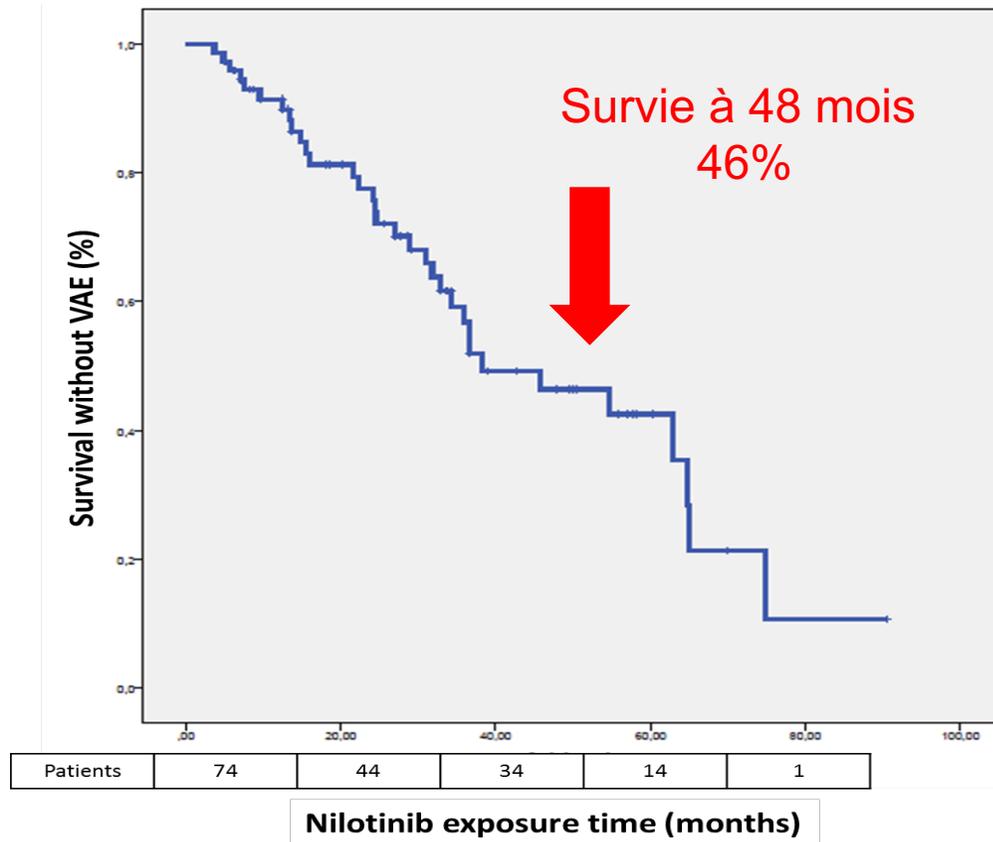
Larson et al, ASH 2014



# Suivi vasculaire des patients traités par Nilotinib pour une leucémie myéloïde chronique

	Population n=74 (%)	Age <65 ans n=51 (%)	VAE + n=25 (%)	VAE - n=49 (%)	p
Sex - Man	38 (51.4)	28 (54.9)	10 (40.0)	26 (53.0)	0.41
Age (mean)	54.5	46.0	64.9	49.3	<0.001
Age at nilotinib initiation	51.3	43.2	60.8	46.5	<0.001
Dyslipidemia	10 (13.5)		5 (20.0)	5 (10.2)	0.42
Hypertension	16 (21.6)		10 (40.0)	6 (12.2)	0.01
Tabacco	27 (36.4)		9 (36.0)	18 (36.7)	0.41
Diabete	4 (4.0)		3 (12.0)	1 (2.0)	
Heredité	11 (14.8)		7 (28.0)	4 (8.1)	0.05
CV score					0.03
0 CV factor	24 (32.4)		3 (12)	21 (42.8)	
1 CV factor	19 (25.7)		6 (24)	13 (26.5)	
2 CV factor	18 (24.3)		8 (32)	10 (20.4)	
3 CV factor	9 (12.1)		6 (24)	3 (6)	
4 CV factor	4 (5.4)		2 (8)	2 (4)	
VAE	25 (33.8)				
Statin	12 (16.2)		7 (28)	5 (10.2)	0.08
Antiplatelets	14 (18.9)		9 (36)	5 (10.2)	0.01
Symptoms	15 (20.2)		15 (60)	0 (0)	<0.01

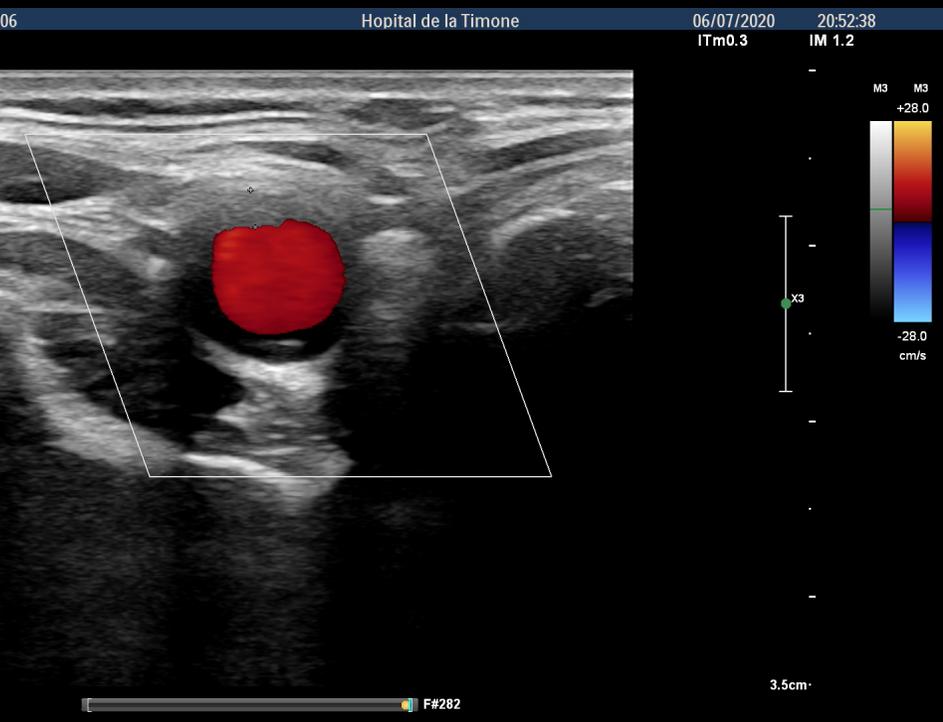
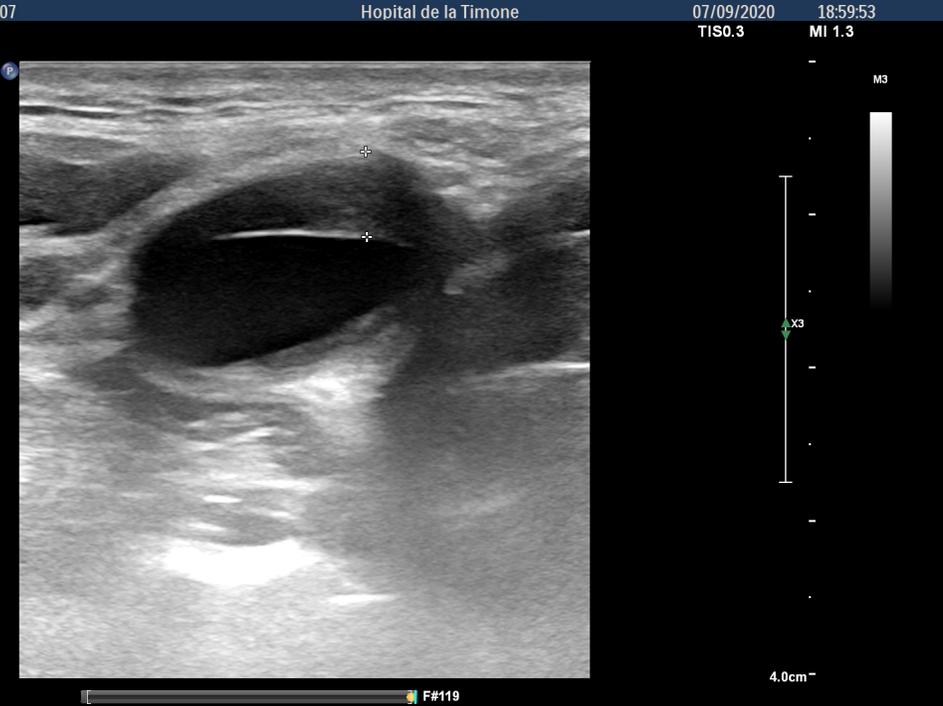
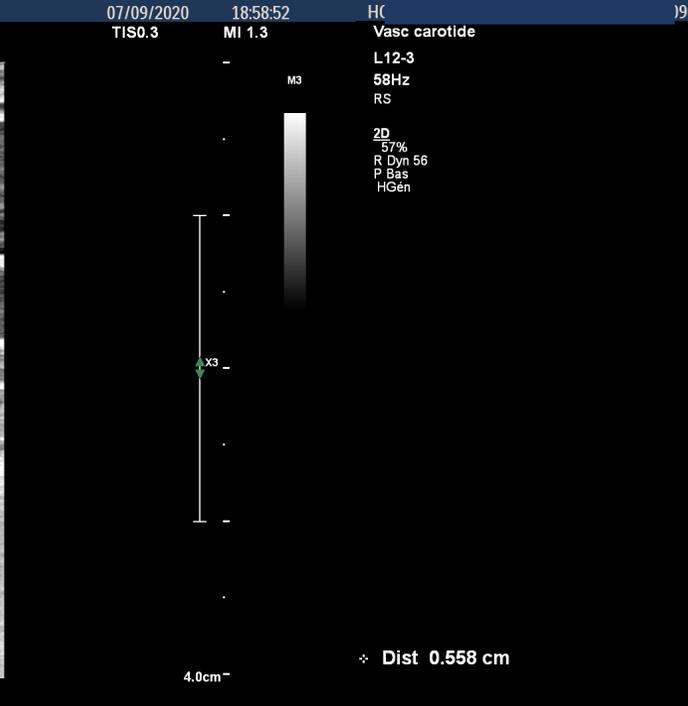
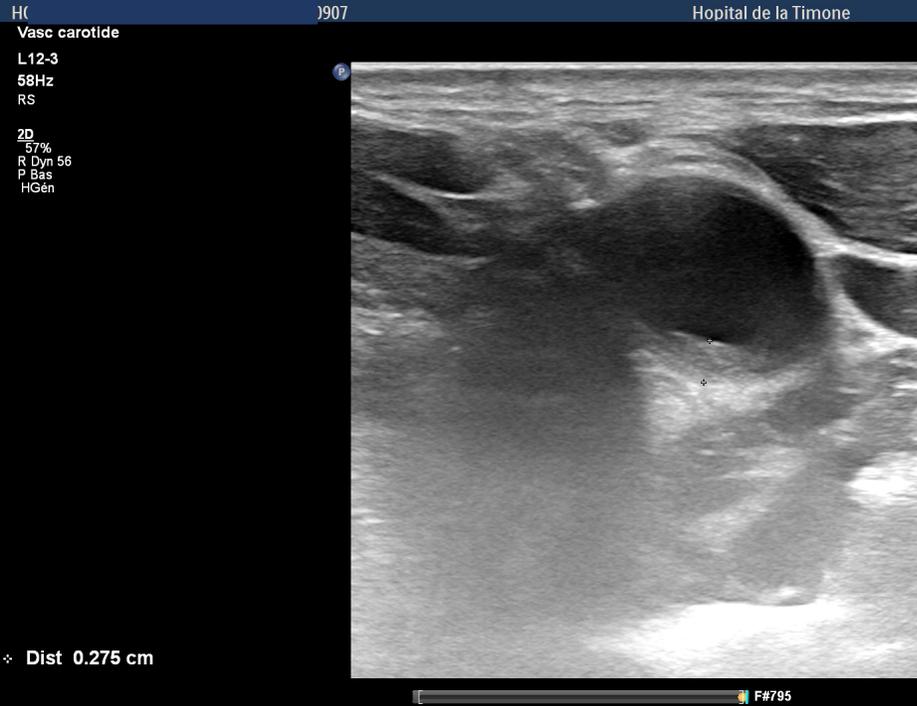
# Suivi vasculaire des patients traités par Nilotinib pour une leucémie myéloïde chronique



# Suivi vasculaire des patients traités par Nilotinib pour une leucémie myéloïde chronique

Territoire Artériel exploré		Caractéristique	Avec évènement CV n=9		Sans évènement CV n=30	
			n	%	n	%
Carotidien	Plaque	hypoéchogène	4	44,4	0	0
		hyperéchogène	2	22,2	2	6,7
	Avec Sténose		0	0	0	0
Vertébral	Plaque	hypoéchogène	1	11,1	0	0
		hyperéchogène	0	0	1	3,3
	Avec Sténose		0	0	0	0
Sous clavier	Plaque	hypoéchogène	1	11,1	2	6,7
		hyperéchogène	3	33,3	1	3,3
	Avec Sténose		0	0,0	0	0
Aorte+AR	Plaque	hypoéchogène	2	22,2	0	0
		hyperéchogène	0	0	0	0
	Avec Sténose		2	22,2	0	0
Iliaque	Plaque	hypoéchogène	1	11,1	0	0
		hyperéchogène	0	0,0	1	3,3
	Avec Sténose		1	11,1	0	0
Fémoral	Plaque	hypoéchogène	1	11,1	1	3,3
		hyperéchogène	1	11,1	2	6,7
	Avec Sténose		0	0	0	0
Total	Plaque	hypoéchogène	10	62,5	3	25
		hyperéchogène	6	37,5	9	75
	Avec Sténose		3	33,3	2	6,7





TSA

L12-3

58Hz

RS

2D

49%

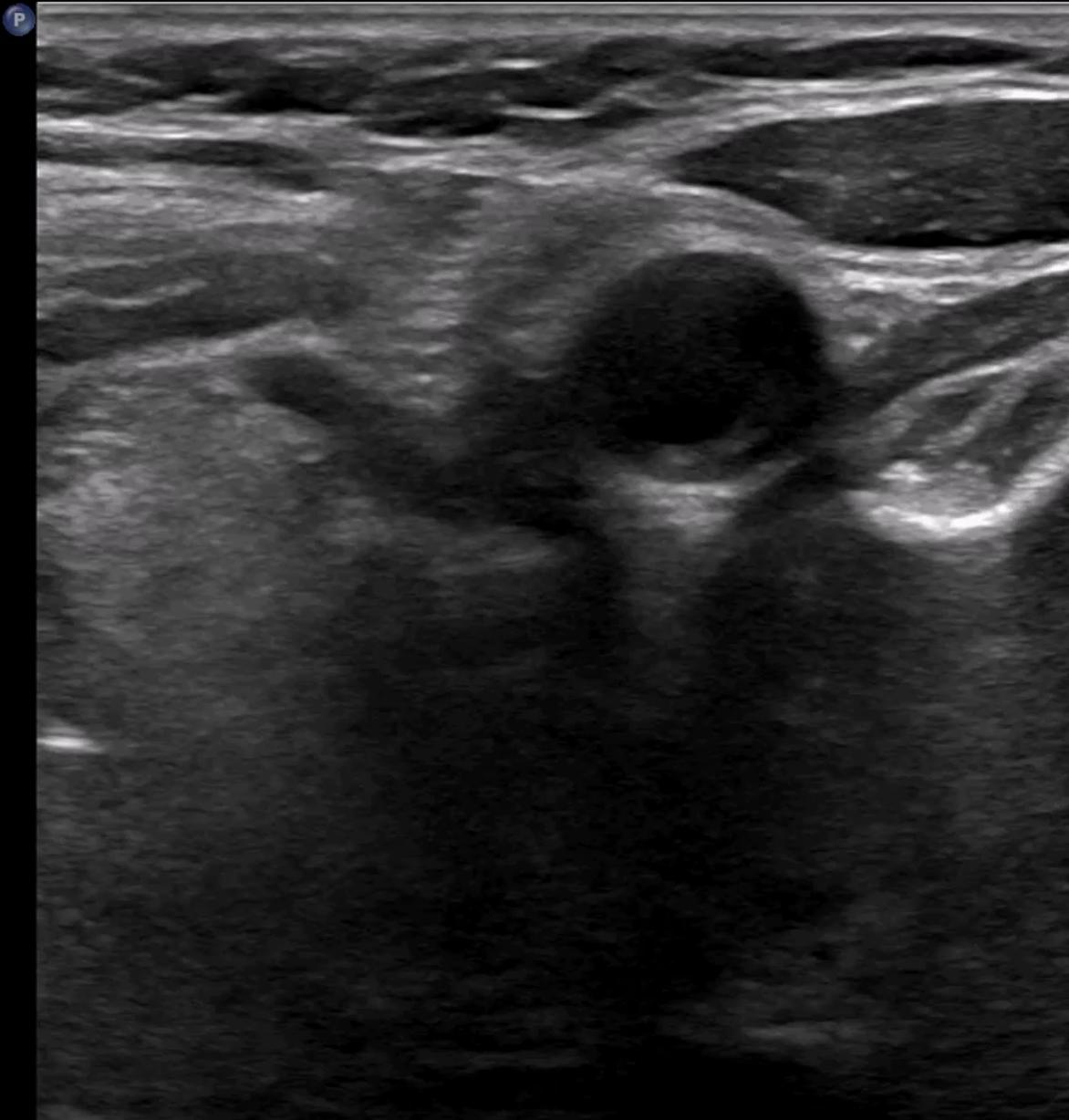
Dyn R 56

P Bas

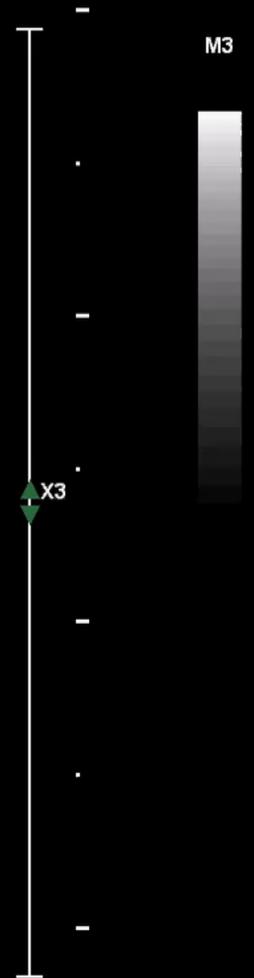
HGén

TIS0.3

MI 1.3



ACC Gauche



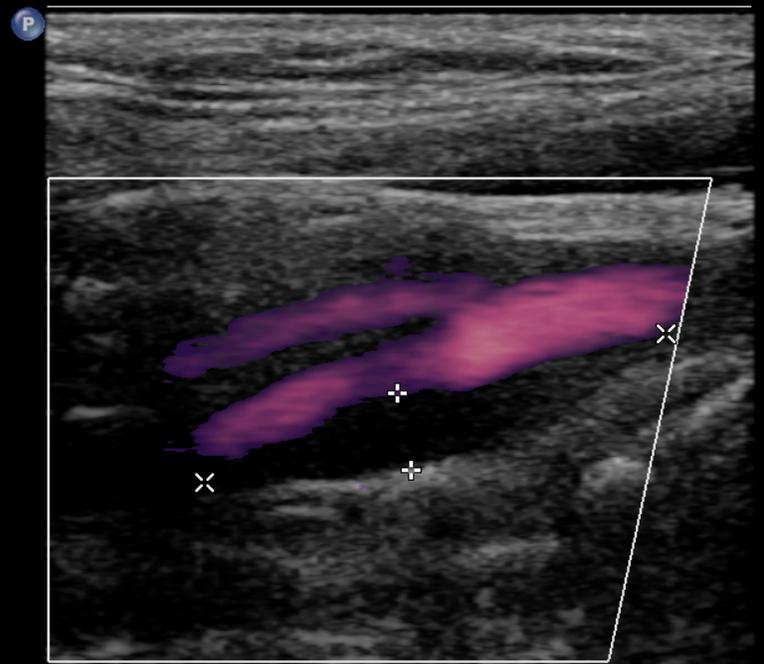
4.0cm

\*\*\* bpm

CI 17Hz  
R1

2D  
64%  
C 50  
P Bas  
Gén

CPA  
92%  
4500Hz  
FP 360Hz  
Haut



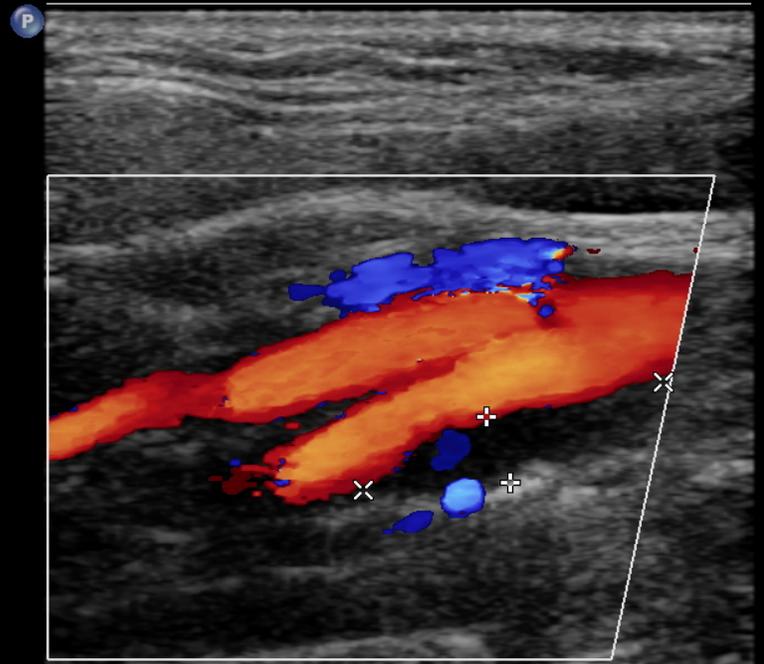
C2 C1

✦ Dist 0.418 cm  
✕ Dist 2.59 cm

CI 13Hz  
R1

2D  
65%  
C 50  
P Bas  
Gén

Coul  
86%  
2500Hz  
FP 200Hz  
Moy



C2 C3

+24.1

-24.1  
cm/s

✦ Dist 0.374 cm  
✕ Dist 1.70 cm

CI 28Hz

R1

2D

64%

C 51

P Bas

Gén

Coul

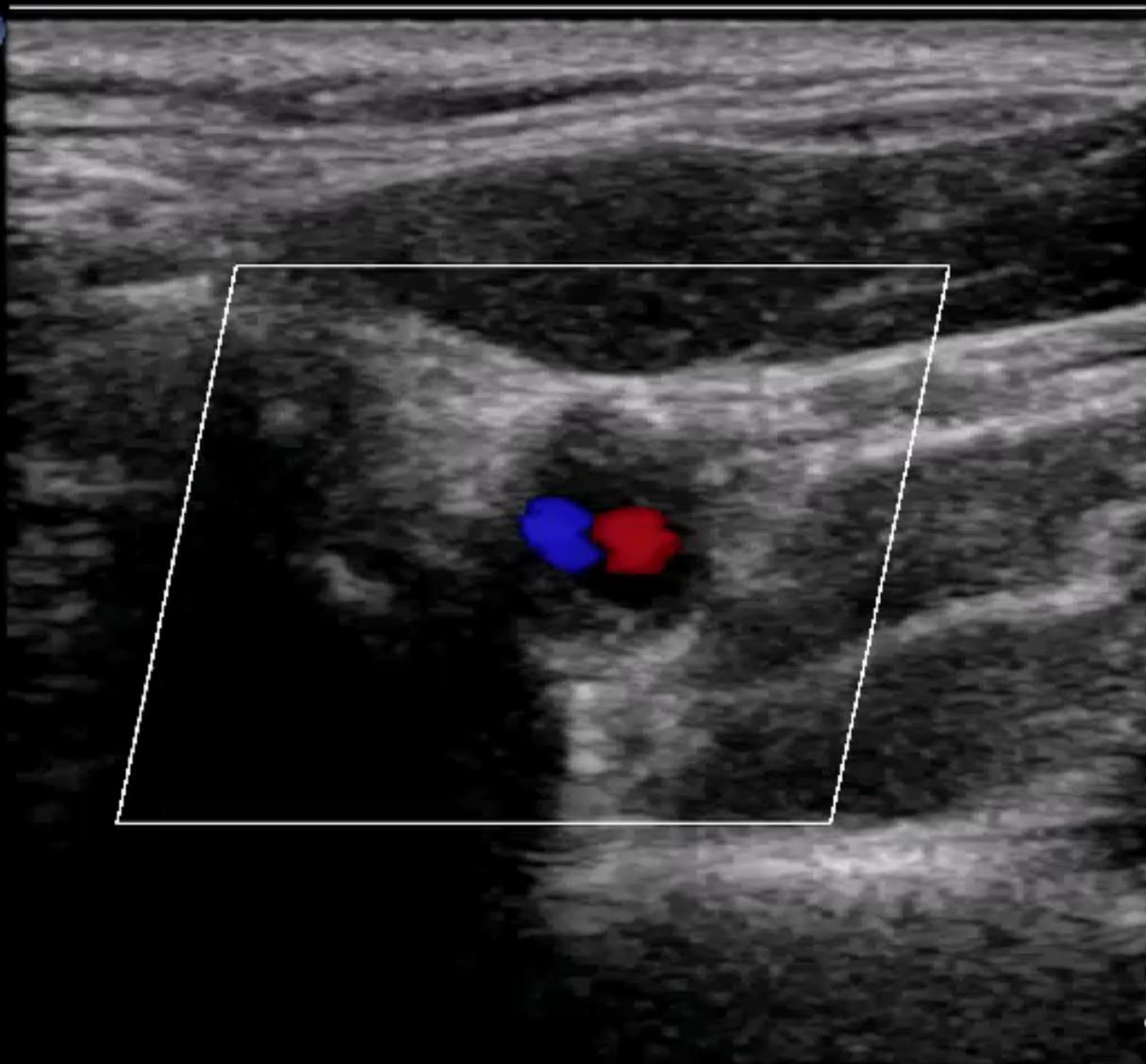
74%

3000Hz

FP 165Hz

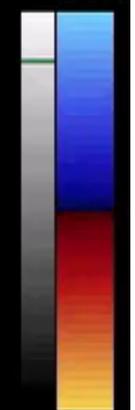
Moy

P



C2 C3

+28.9



-28.9

cm/s

JPEG

3.5

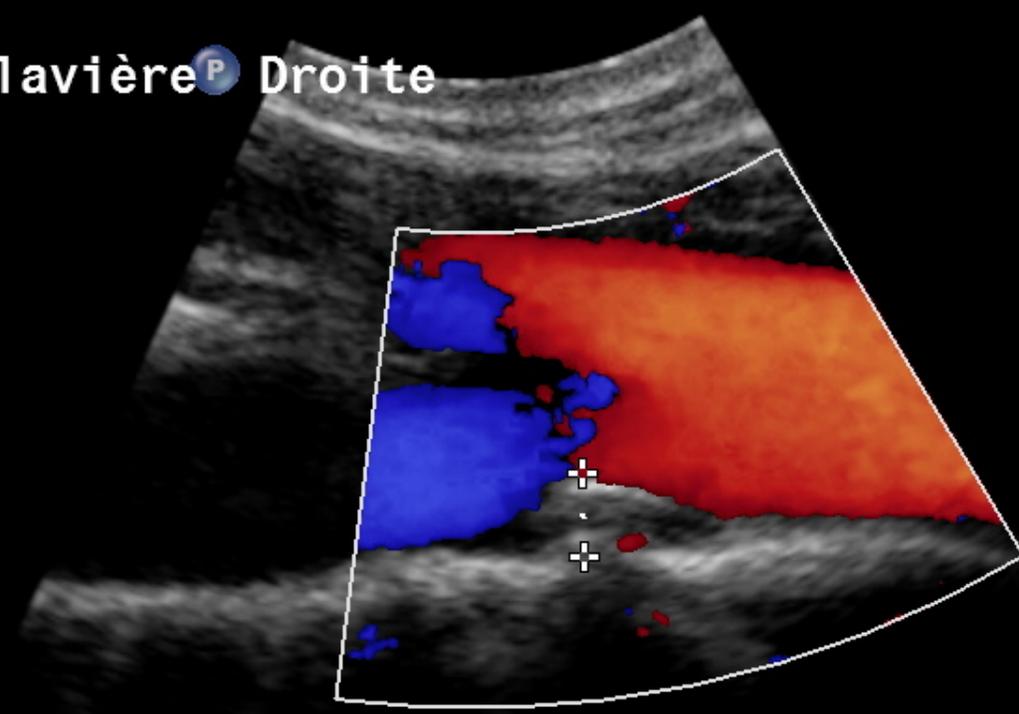
\*\*\* bpm

CI 36Hz  
3.0cm

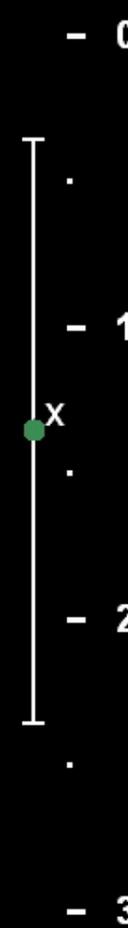
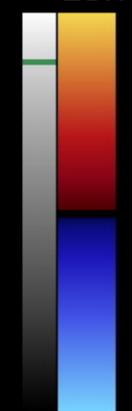
2D  
51%  
C 55  
P Bas  
Rés

Coul  
78%  
4.5MHz  
FP Moy.  
Moy

A. sous-clavière<sup>P</sup> Droite



C3 C3  
+25.7



+ Dist 0.287 cm

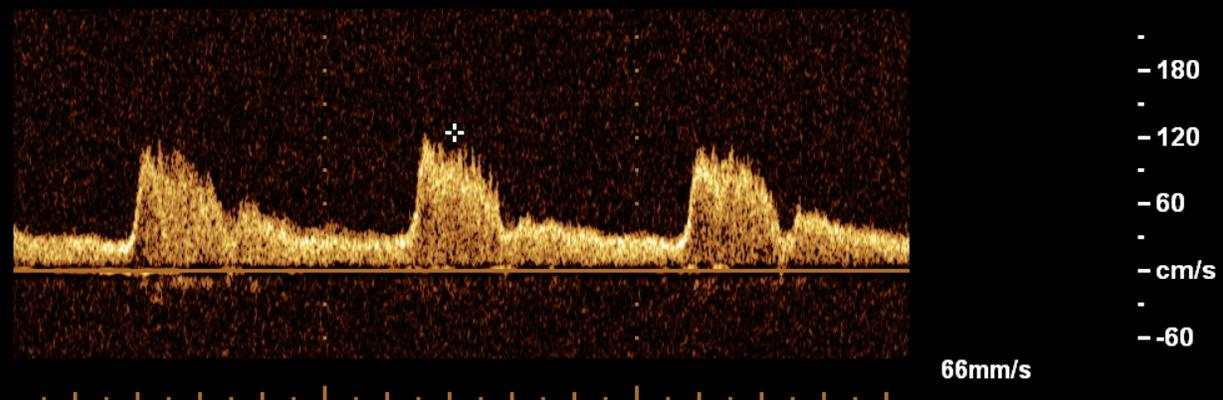
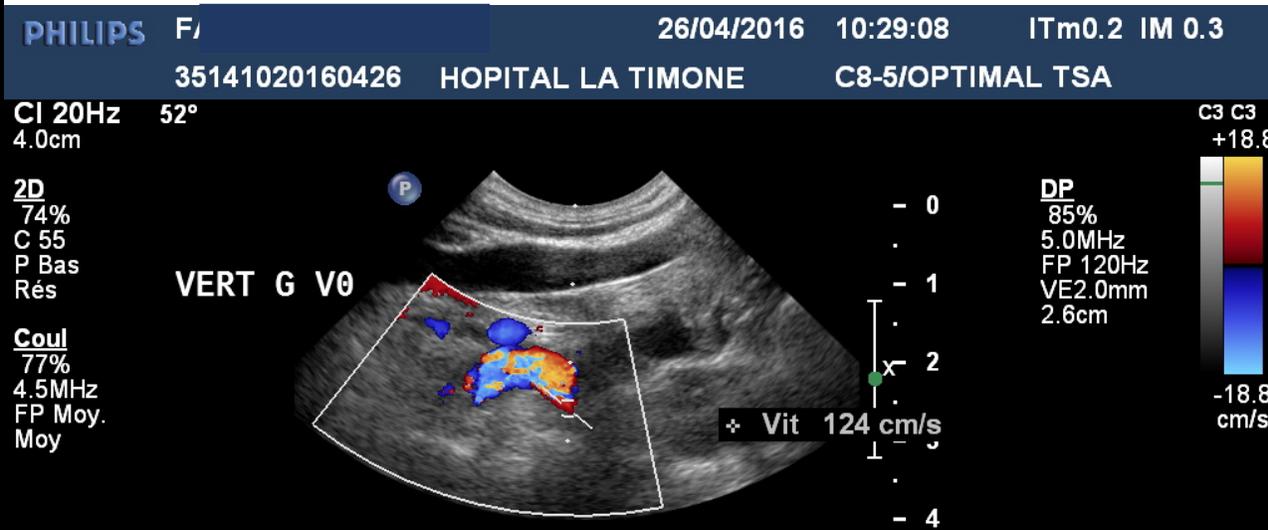
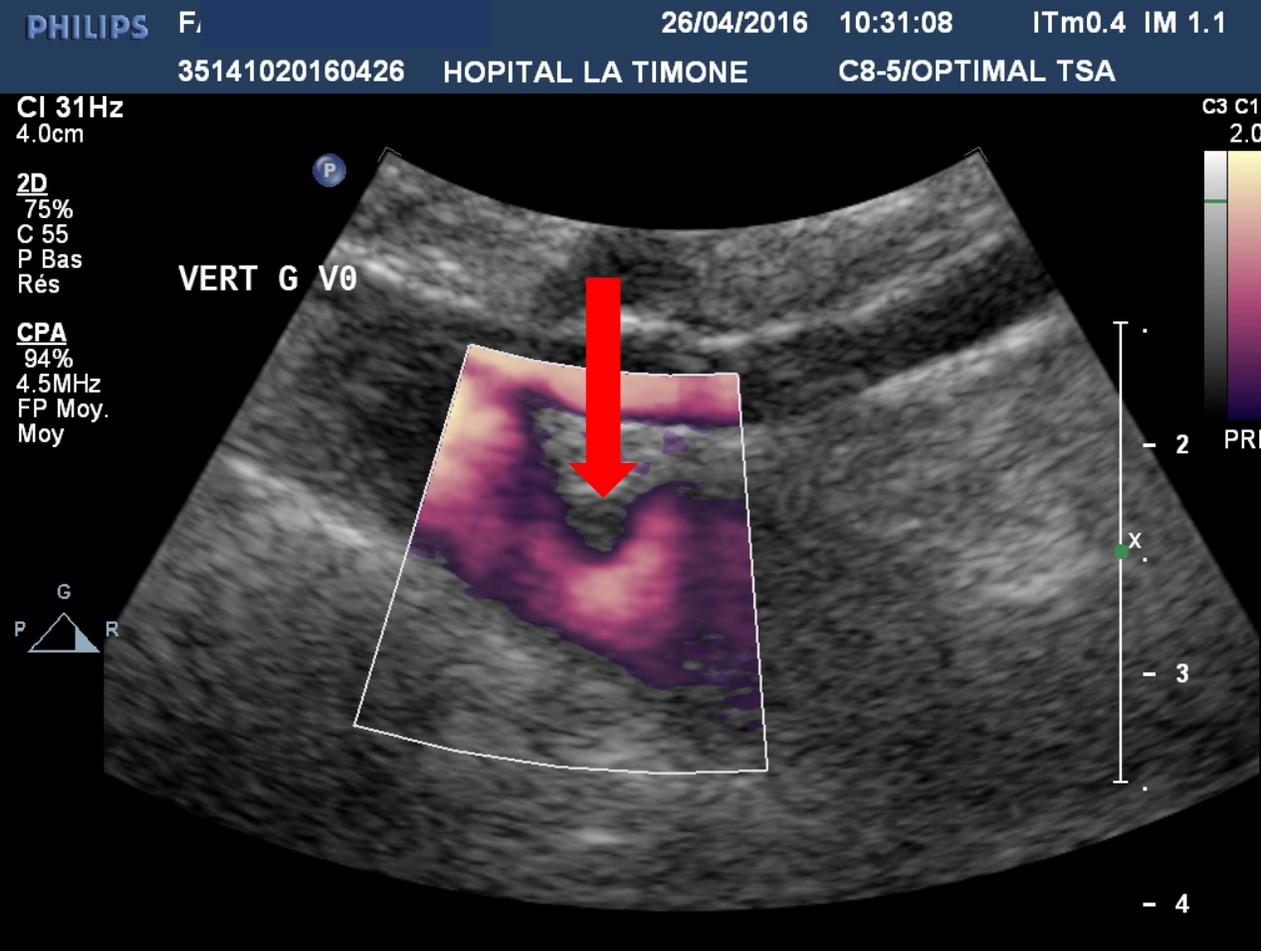
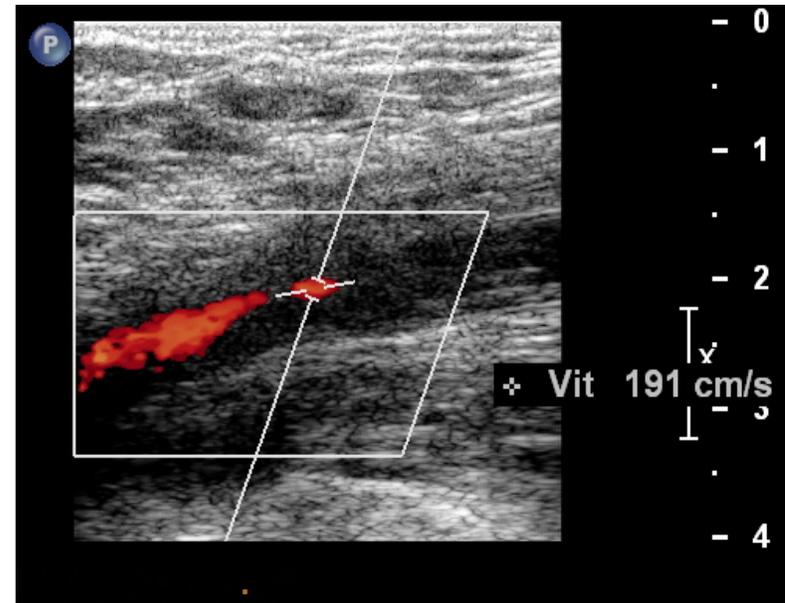
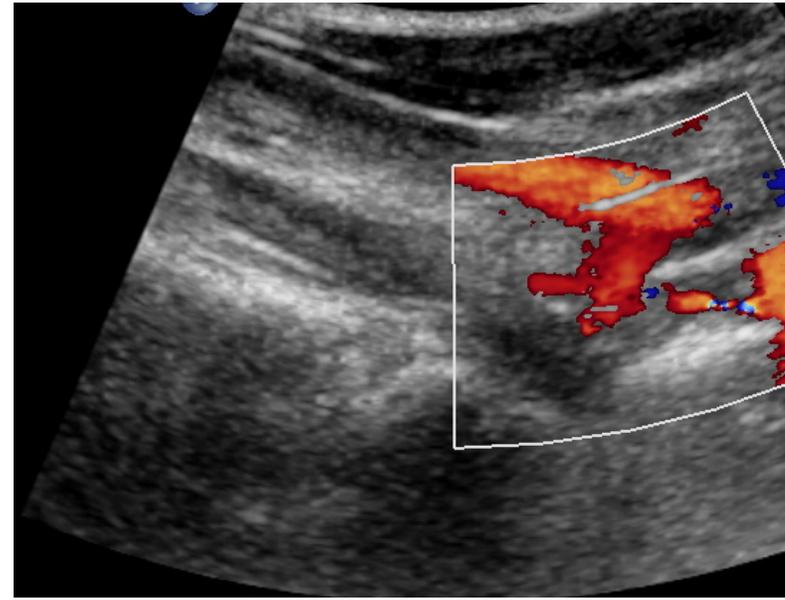
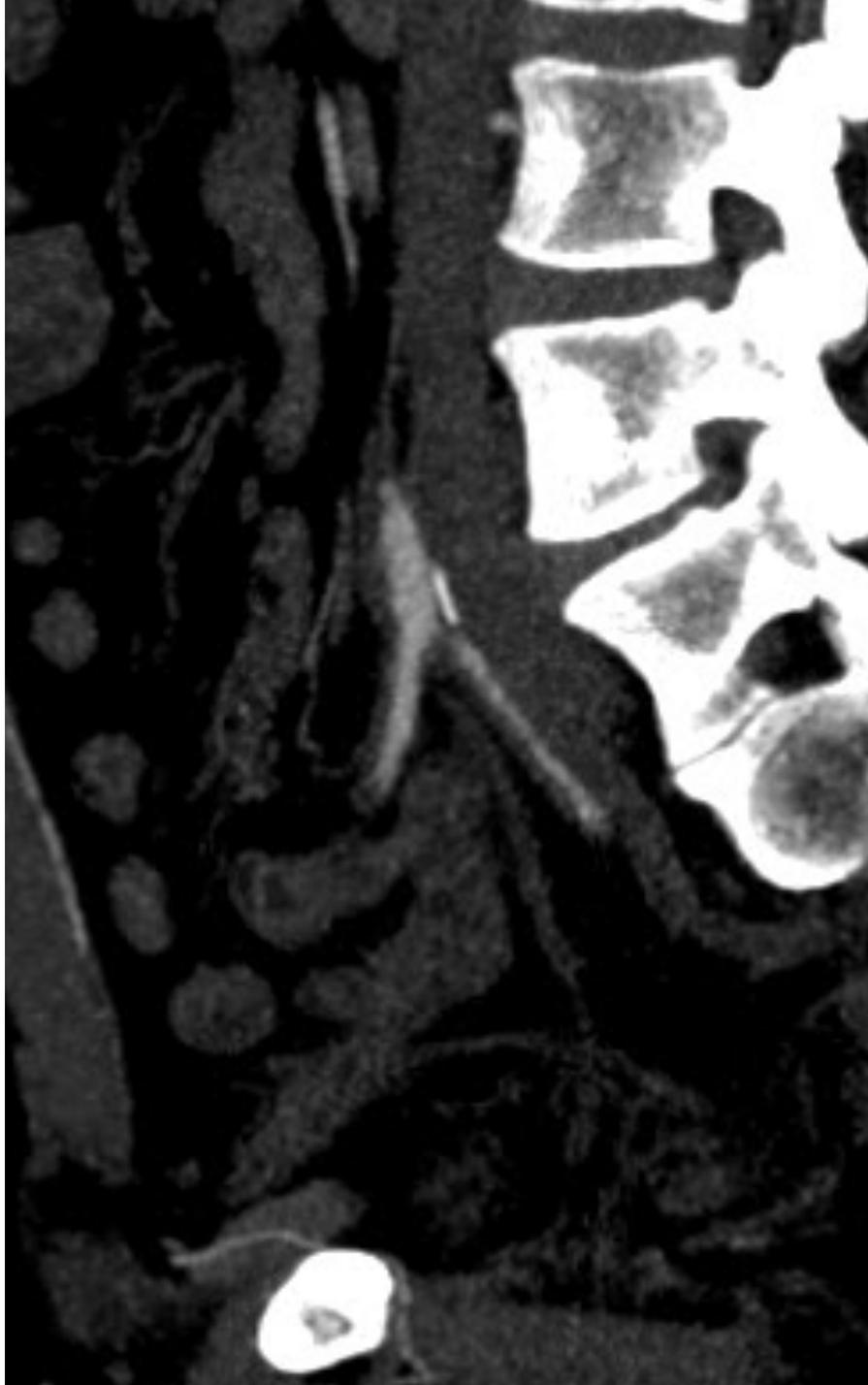




Image non GE

81.1 mm (2D)





# Ponatinib, hypertension et artères

	HTA	Péricardite	Occlusions artérielles	TDR/conduction	Dys. VG
Imatinib	X (rare)	X (rare)			X
Bosutinib		X		X	X
Dasatinib	X (systém. et pulmonaire)	X	X (rare)	X	X
<b>Nilotinib</b>		<b>X (rare)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X (rare)</b>
<b>Ponatinib</b>	<b>X (systém.)</b>		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

Suivi au long cours des patients sous Ponatinib:

- **HTA fréquente**
- 28% d'évènements cardiovasculaires
- 19% d'artériopathie
- Délai moyen : 410 jours

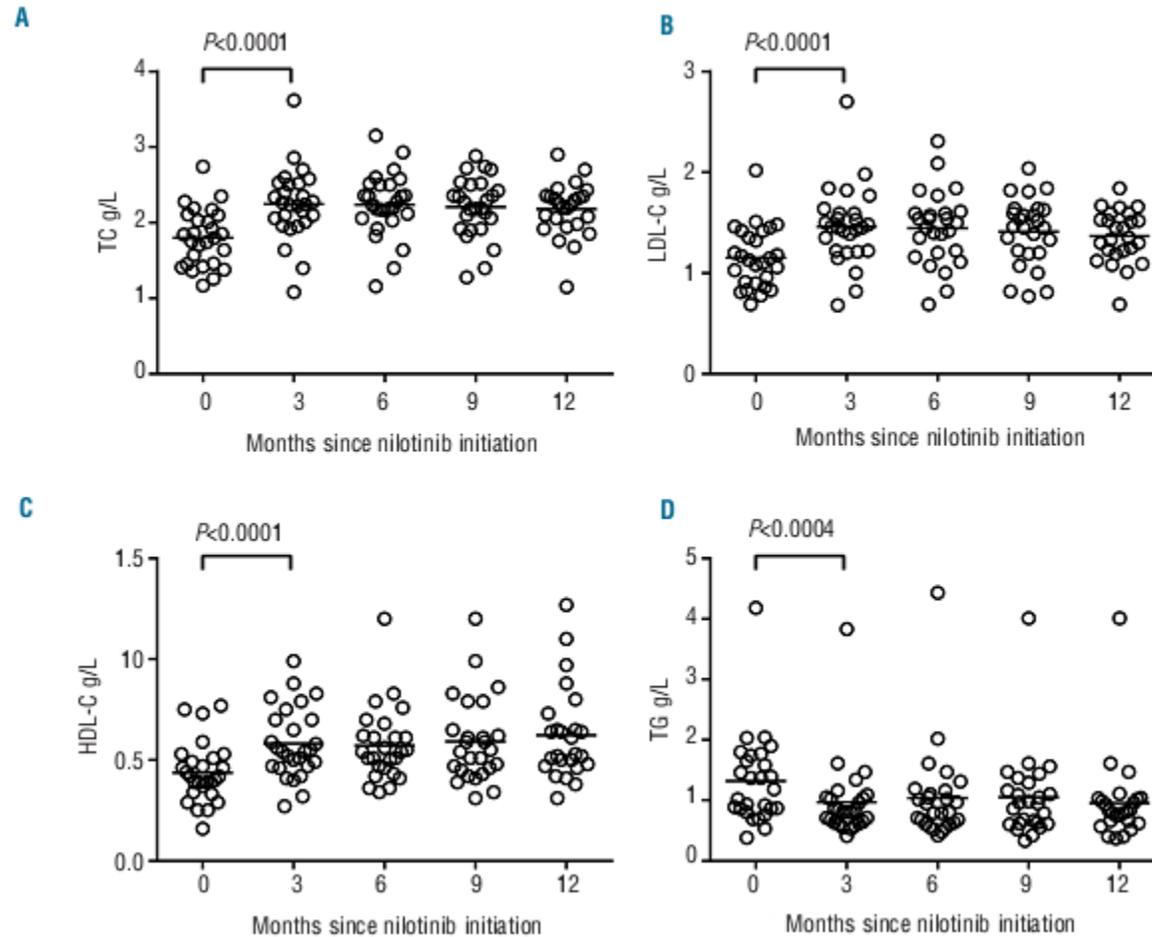
# Alerte ANSM 2/12/2013

## Ponatinib

- Une augmentation du nombre d'évènements thrombotiques artériels et veineux. Il s'agit d'évènements indésirables cardiovasculaires, cérébrovasculaire et vasculaires périphériques, ainsi que d'évènements thrombotiques veineux.
- Le ponatinib ne doit pas être prescrit chez les patients présentant des ATCD d'IDM ou d'AVC, à moins que le bénéfice attendu du TRT soit supérieur aux risques potentiels.
- L'état cardiovasculaire des patients doit être évalué et les FDR cardiovasculaires doivent être contrôlés et pris en charge avant l'initiation du TRT par ponatinib.
- **L'HTA doit être contrôlée au cours du TRT par le ponatinib. L'interruption du TRT par le ponatinib doit être envisagée en l'absence de contrôle de l'HTA.**
- L'apparition de signes d'occlusion vasculaire doit être surveillée; en présence de tels signes, le TRT doit être interrompu immédiatement.

# Physiopathologie ?

## Nilotinib et Cholesterol



**27 patients**  
**20% d'initiation de statine**

# Physiopathologie multifactorielle

Target cell	Possible effects of the TKI Nilotinib (NI) and Ponatinib (PO)	Potential relevant clinical consequences of TKI effects regarding VAE <sup>a</sup>
Vascular endothelial cells	<p>i) may transform endothelial cells into a 'pro-atherogenic' phenotype with upregulation of various cyto-adhesive molecules (NI &gt; PO)</p> <p>ii) inhibit endothelial cell growth and survival and thus block (neo)-angiogenesis (PO &gt; NI)</p>	<p>may induce/promote atherosclerosis (NI and PO)</p> <p>may counteract vascular regeneration and repair during and after stenosis</p>
Platelets	may inhibit platelet function but do not augment platelet adhesion or aggregation (NI, PO)	–
Macrophages	May inhibit cytokine-induced and FMS-mediated growth	–
Mast cells	<p>i) inhibit SCF/KIT-dependent development of mast cells from their progenitor cells, and thus induce mast cell deficiency</p> <p>ii) block SCF/KIT-mediated release of heparin and tPA from mast cells (NI, PO)</p>	mast cell deficiency after several months of therapy: consecutive loss of heparin and bioactive tPA and thus impaired vascular repair
Insulin-producing islet cells	no inhibitory effects of TKI on insulin production in islet cells reported so far (NI/PO)	– <sup>b</sup>
Tissue cells involved in peripheral insulin-resistance	impaired glucose metabolism (target cells for NI and PO not identified so far; involved potential molecular targets: IGF1-R, IR, others?)	peripheral insulin resistance (NI) <sup>b</sup>

# ITKs et Statines

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des substrats des isoenzymes CYP3A4 du cytochrome P450. En cas de co-prescription d'un inhibiteur du CYP3A4 ou d'un inducteur du CYP3A4, la concentration plasmatique de l'ITK reçu par le patient est susceptible de respectivement augmenter ou diminuer.

Les ITK peuvent également être responsables d'une augmentation des concentrations plasmatiques des autres substrats de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

## PRINCIPES ACTIFS À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE ET MÉTABOLISÉS PAR L'ISOENZYME CYP3A4 (SUBSTRATS), INHIBITEURS ET INDUCTEURS : LISTE NON EXHAUSTIVE (D'APRÈS L'ANSM)

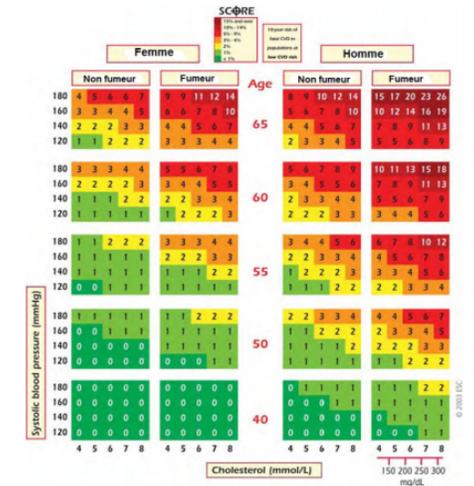
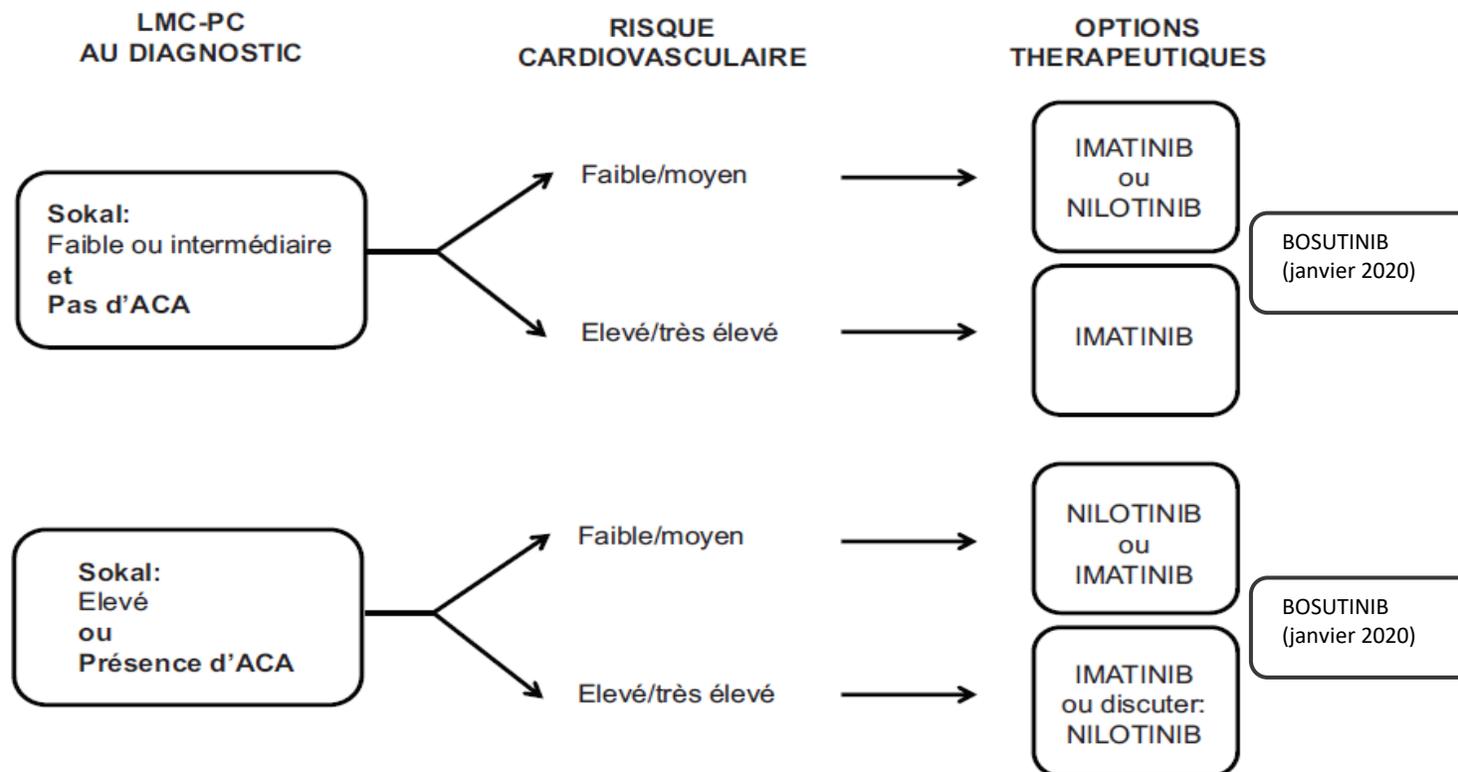
SUBSTRATS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Ergotamine</li><li>■ Dihydroergotamine</li><li>■ Amiodarone, disopyramide</li><li>■ Midazolam, triazolam, zolpidem</li><li>■ Cisapride</li><li>■ Ifosfamide</li><li>■ Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus</li><li>■ Alfentanil, fentanyl, méthadone</li><li>■ Pimozide</li><li>■ Sildénafil, tadalafil, vardénafil</li><li>■ Simvastatine, atorvastatine</li><li>■ Alcaloïdes de l'ergot vasoconstricteurs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Jus de pamplemousse</li><li>■ Amiodarone</li><li>■ Diltiazem, vérapamil</li><li>■ Kétoconazole, itraconazole</li><li>■ Voriconazole, posaconazole</li><li>■ Fluconazole, miconazole</li><li>■ Ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir...</li><li>■ Érythromycine, clarithromycine, josamycine</li><li>■ Telithromycine</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Alcool (en prise chronique)</li><li>■ Tabac</li><li>■ Millepertuis</li><li>■ Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne</li><li>■ Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine</li></ul>

# Médecine personnalisée – Choix de la molécule

- Evaluation de la maladie : score de SOKAL, anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA)
- Evaluation du risque cardiovasculaire

Score pronostique de SOKAL :

- Calculé au moment du diagnostic, avant tout traitement
- Vise à identifier 3 groupes de patients à risque faible, intermédiaire ou élevé
- Prend en compte l'âge du patient, la taille de la rate, le nombre de plaquettes ( $\times 10^9/l$ ), le pourcentage de blastes dans le sang périphérique



Calcul du score de risque cardiovasculaire en prévention primaire en dehors du diabète ou de l'insuffisance rénale chronique.

<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>

# Bilan avant nilotinib

Paramètres	Modalités
Antécédents	Personnels : événements cardiovasculaires, maladies métaboliques, tabagisme, traitements médicamenteux Familiaux : dyslipidémie familiale, morbidité cardiovasculaire précoce dans la parentèle au 1 <sup>er</sup> degré (< 55 ans chez l'homme et < 65 ans chez la femme)
Examen clinique	Interrogatoire : douleur thoracique ou des membres inférieurs à l'effort, amaurose ou déficit transitoire d'un membre Examen clinique : palpation des pouls, auscultation, tension artérielle, indice de masse corporelle
Examens biologiques	Créatininémie Glycémie, HbA1C Cholestérol total, HDL, LDL. Triglycéridémie Microalbuminurie chez le diabétique
Imagerie ou bilan de médecine cardiovasculaire	Risque faible : inutile Risque moyen : ECG (recherche d'une onde Q de nécrose, trouble du rythme) et échographie cardiaque (mesure de la FEVG et recherche de troubles de la cinétique). Écho-doppler des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs à la recherche de plaques d'athérome asymptomatiques Risque élevé ou très élevé : bilan spécialisé en médecine cardiovasculaire systématique

# Bilan de suivi sous nilotinib

Paramètres	Fréquence	Modalités
Examen clinique	Tous les 3 à 6 mois	Interrogatoire : douleur thoracique ou des membres inférieurs à l'effort, amaurose ou déficit transitoire d'un membre Examen clinique : palpation des pouls, auscultation, tension artérielle, indice de masse corporelle
Examens biologiques	Tous les 3 mois pendant 12 mois, puis tous les 6 à 12 mois (sauf chez le diabétique)	Créatininémie Glycémie, HbA1C Cholestérol total, HDL, LDL. Triglycéridémie Microalbuminurie chez le diabétique
Imagerie ou bilan de médecine cardiovasculaire	Tous les ans en cas de risque moyen Tous les 6 mois en cas de risque élevé ou très élevé (à déterminer en médecine cardiovasculaire)	Risque faible : inutile Risque moyen : écho-doppler des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs à la recherche de plaques d'athérome Risque élevé ou très élevé : suivi spécialisé en médecine cardiovasculaire

# De notre expérience marseillaise

- Bilan initial systématique en centre expert clinique, biologique et écho-doppler
- Traitement médical selon le bilan lipidique et le retentissement vasculaire
- Rythme de surveillance fixé par le médecin vasculaire
- PHRC PALERMO

# Conclusion

- Nouvelles molécules ciblées : révolution en oncologie
- Traitement chronique
- Survenue d'effets indésirables cardiovasculaires de mécanismes multiples
- Nouvelles voies physiopathologiques
- Une nouvelle discipline : l'oncologie vasculaire
- Concertation Hématologue- médecin vasculaire et cardiologue

