

# Inhibiteurs des tyrosine kinases, hypertension artérielle et insuffisance cardiaque

## Cardiotoxicité des inhibiteurs de tyrosine kinases : rôle des récepteurs du PDGF

Bernard Lévy

Hôpital Lariboisière, Institut des Vaisseaux et du Sang, Paris

[bernard.levy@inserm.fr](mailto:bernard.levy@inserm.fr)

D'après « Cardiomyocytes PDGF- $\beta$  signaling is an essential component of the mouse cardiac response to load-induced stress. Chintalgattu V, *et al.* *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 472-84. »

**N**ous disposons depuis plusieurs années d'inhibiteurs des tyrosine kinases (TK) largement utilisés pour leurs propriétés anti-angiogéniques. Ces inhibiteurs de TK ont une activité incontestable sur plusieurs types de tumeurs mais provoquent, dans un nombre de cas non négligeable, l'apparition de cardiomyopathies évoluant spontanément vers une insuffisance cardiaque. Le sunitinib provoque dans 19 % des cas une dysfonction cardiaque. On a également signalé la survenue de cardiomyopathies au cours de traitements par le sorafenib dans le cancer du rein. Cet effet secondaire a également été rapporté, moins fréquemment, avec l'imatinib. Il faut signaler que sunitinib et sorafenib provoquent également une hypertension artérielle dans environ 20 % des cas, alors que cet effet secondaire est plus rare avec l'imatinib. Tous ces inhibiteurs, et d'autres en cours de développement, ciblent plusieurs voies de signalisation impliquant les TK, et en particulier celles activées par les récepteurs du PDGF (PDGF-R).

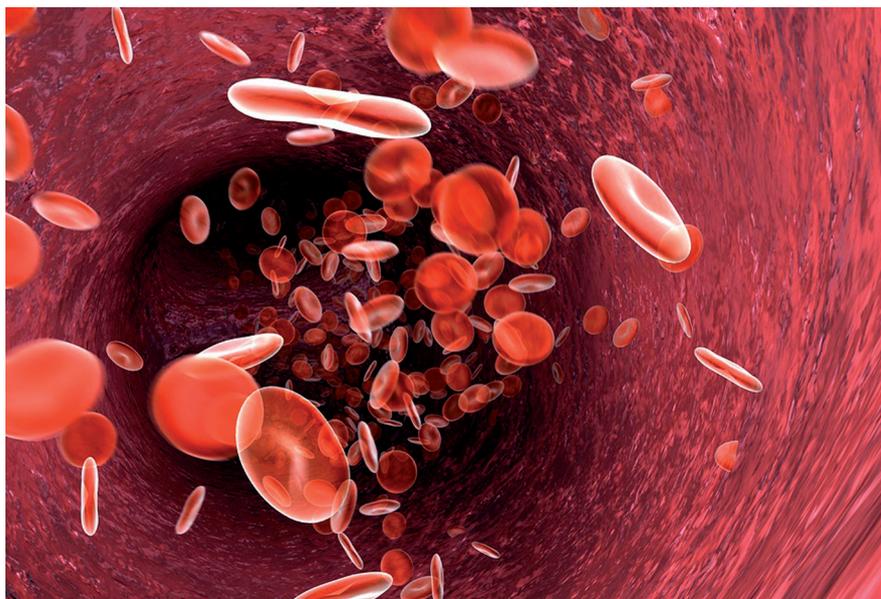
Chintalgattu *et al.*, de la Texas University Medical School de Houston, ont

exploré l'hypothèse selon laquelle les récepteurs du PDGF seraient impliqués dans la cardiotoxicité des inhibiteurs de TK.

Les PDGF-R sont bien étudiés et leurs fonctions connues dans les vaisseaux, mais très peu au niveau du myocarde. Dans un premier temps, les auteurs ont montré, chez la souris, que la surcharge en pression du ventricule gauche par sténose chirurgicale de l'aorte provoque une augmentation considérable et durable dans le temps de l'expression du PDGF-R dans le cardiomyocyte, mais pas dans les autres cellules du cœur (cellules vasculaires endothéliales et fibroblastes). Les récepteurs activés induisent eux-mêmes la phosphorylation de Akt et de ERK1/2, démontrant l'aspect fonctionnel de l'activation des PDGF-R. Il faut se souvenir que Akt et ERK1/2 ont des effets cardioprotecteurs en partie par inhibition de l'apoptose des cardiomyocytes. L'inhibition de Akt et de ERK pourrait donc favoriser l'apoptose et la perte cellulaire du myocarde. Les auteurs ont développé des modèles de souris *knock out* (KO) pour le PDGF $\beta$ -R myocardique et n'ont pu

démontrer d'effet de cette invalidation sur le développement du cœur du fœtus et sur la fonction myocardique de la souris adulte dans les conditions « normales ». En revanche, les souris adultes KO pour le PDGF $\beta$ -R chez lesquelles on provoque une surcharge ventriculaire en pression par sténose chirurgicale de l'aorte développent rapidement une dysfonction ventriculaire (diminution de la fraction d'éjection), une cardiomyopathie dilatée puis une insuffisance cardiaque.

Pour aller plus loin dans la compréhension des phénomènes, les auteurs ont mesuré la densité capillaire, le débit sanguin et la réactivité à l'hypoxie du myocarde de la souris KO pour les PDGF $\beta$ -R. Dans les conditions de fonctionnement physiologique (pression artérielle normale), il n'y a pas de différence notable entre souris témoins et souris KO. Lorsque les animaux sont soumis à une surcharge en pression aortique, la croissance et la prolifération capillaire habituellement observées ne sont pas constatées ; ce phénomène s'accompagne d'une diminution de la perfusion et de lésions ischémiques myocardiques.



Ce travail démontre un rôle majeur et nécessaire, chez la souris, du PDGF $\beta$ -R dans la réponse cardiaque efficace à une surcharge en pression ; l'absence du récepteur ne semblant pas avoir de conséquences sur le développement fœtal du cœur ni sur son fonctionnement physiologique. Il y a une similitude remarquable entre la cardiotoxicité des inhibiteurs de TK retrouvée en clinique chez les patients rendus hypertendus par l'anti-angiogénique et celle observée chez l'animal uniquement en présence d'une augmentation de la pression artérielle. Il semble que la cardiotoxicité des inhibiteurs

de TK soit liée à l'inhibition de l'angiogenèse myocardique qu'ils entraînent. Différents mécanismes peuvent expliquer les effets délétères de l'inhibition des PDGF-R sur la fonction cardiaque après surcharge en pression : diminution de la phosphorylation d'Akt, de P38, et de ERK1/2 associée à une diminution de l'expression de HIF-1 $\alpha$  et du VEGF-A. Hors du domaine de la cancérologie et des traitements anti-angiogéniques, il est intéressant de constater que le PDGF-BB est proposé comme traitement de l'insuffisance cardiaque expérimentale après infarctus du myocarde.

Depuis plusieurs années, des éléments expérimentaux concordants soulignent la nécessité d'avoir un développement simultané et harmonieux de l'hypertrophie de muscle cardiaque et du nombre de capillaires irrigant chaque myocyte. En substance, lorsqu'un cardiomyocyte grossit et s'hypertrophie, le nombre de capillaires qui lui apportent le sang et l'oxygène nécessaires à son fonctionnement doit augmenter parallèlement. Dans les conditions de pression artérielle normale, l'insuffisance d'angiogenèse capillaire dans le myocarde n'a que des conséquences histologiques et fonctionnelles modestes. En l'absence du PDGF $\beta$ -R, l'augmentation des besoins énergétiques du myocarde, à la suite d'une élévation de la pression artérielle, induit une décompensation de l'équilibre « croissance du muscle - angiogenèse ».

Que peut-on tirer dans notre pratique clinique de ce travail expérimental complet mais complexe :

- 1- Un encouragement à traiter de manière agressive et aussi efficace que possible les hypertensions artérielles associées aux traitements anti-angiogéniques, surtout semble-t-il les inhibiteurs de tyrosine kinases.
- 2- La nécessité de faire contrôler périodiquement et soigneusement par le cardiologue la fonction échographique cardiaque et la fraction d'éjection du ventricule gauche de ces patients.

