GCC
GROUPE DE CANCÉROLOGIE CUTANÉE

Gestion des toxicités cardiaques induites par les inhibiteurs BRAF/MEK

La mutation du gène *BRAF*^{V600} est retrouvée dans près de

50%

des mélanomes.[1]

Actuellement 3 associations **anti-BRAF/anti-MEK** sont indiquées dans le traitement des **patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600** :

- encorafénib/binimétinib[2],
- dabrafénib/tramétinib[3],
- vémurafénib/cobimétinib[4].

TOXICITÉS CARDIAQUES

Effets indésirables	Fréquence	Symptômes	Cause	Surveillance préconisée par l'ESC 2022[5]	Prise en charge préconisée par l'ESC 2022[5]
Hypertension artérielle (primo-HTA ou déséquilibre d'une HTA préexistante)	**Très fréquente** (≥10% d'incidence)	• Asymptomatique. • Symptômes classiquement vus dans l'HTA.	**Anti-MEK et anti-BRAF** (effet de classes) Toxicité potentialisée **en combinaison**	• Mesure de la pression artérielle à chaque consultation. • Automesures hebdomadaires à l'initiation et pendant les 3 premiers mois, puis mensuelles.	• Seuils tensionnels déclenchant une prise en charge thérapeutique identiques à la population générale chez les patients ayant un bon pronostic. • IEC ± dihydropyridines en 1ère intention. • Le plus souvent, pas besoin de réduire la dose ou d'interrompre les anti-BRAF/anti-MEK. *Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité pour la conduite à tenir.*[6-11]
Insuffisance cardiaque / dysfonction VG	**Fréquent** (1 à 10% d'incidence) **à très fréquent** (≥10% d'incidence)	• Asymptomatique. • Dyspnée. • Insuffisance cardiaque à FEVG préservée ou altérée.	**Anti-MEK** (effet de classe) **Anti-BRAF** (Dabrafénib) Toxicité potentialisée **en combinaison**	• ETT baseline : recommandée seulement chez les patients à haut risque de toxicité cardiovasculaire. • Pas de surveillance systématique.	• Pas de recommandation spécifique. • Se référer aux recommandations dans la population générale. • Le plus souvent (sauf en cas d'insuffisance cardiaque très symptomatique et/ou de dysfonction VG sévère), pas d'arrêt définitif des anti-BRAF/anti-MEK. À discuter au cas par cas en RCP, en tenant compte de la balance bénéfice/risque. *Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité pour la conduite à tenir.*[7-9,11]
Allongement de l'intervalle QTc	**Peu fréquent** (0.1 à 1% d'incidence) **à fréquent** (1 à 10% d'incidence)	• Asymptomatique le plus souvent. • Palpitations, syncope, mort subite.	**Anti-BRAF** (effet de classe)	• ECG baseline avec mesure du QTc (selon la formule de Fridericia ; QTcF). • ECG à 2 et 4 semaines après le début du traitement, puis pour l'association vémurafénib/cobimétinib, continuer tous les 3 mois.	• Début du traitement si QTcF ≤480ms. Si QTcF >480ms, avis cardiologique/cardio-oncologique avant de débuter les anti-BRAF/anti-MEK. • En cas d'allongement du QTcF ≤500ms asymptomatique : éviction si possible des autres médicaments allongeant le QTc et des autres étiologies (hypokaliémie…) ; Poursuite du traitement selon la balance bénéfice/risque avec surveillance hebdomadaire de l'ECG. • En cas d'allongement du QTcF ≥500ms, suspension des anti-BRAF/anti-MEK le temps de faire le bilan. • En cas de symptômes évocateurs et même si QTcF ≤480ms, suspension des anti-BRAF/anti-MEK le temps de faire le bilan. • Dans tous les cas, éviction si possible des autres médicaments allongeant le QTc et des autres étiologies (hypokaliémie…). *Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité pour la conduite à tenir.*[6-8,10]
Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)	**Peu fréquent** (0.1 à 1% d'incidence) **à très fréquent** (≥10% d'incidence)	• Asymptomatique. • Symptômes classiquement vus dans la MTEV.	**Anti-MEK** (Binimétinib)	• Guidée par la clinique. • Echo-doppler veineux, angioscanner en fonction des cas.	• Pas de recommandation spécifique. • Choix de l'anticoagulant en fonction de l'évaluation du risque thrombo-embolique, du risque hémorragique (augmentation du risque hémorragique par les anti-BRAF/anti-MEK avec incidence estimée comme étant très fréquente ≥10% d'incidence), attention au risque d'interactions médicamenteuses, et tenir compte des préférences du patient. *Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité pour la conduite à tenir.*[6-8,10]

À noter qu'il est également décrit, mais plus rarement, d'autres toxicités cardiovasculaires avec les anti-BRAF/anti-MEK incluant entres autres : des troubles du rythme supra-ventriculaires incluant des fibrillations auriculaires, des bradycardies sinusales et des élévations de la glycémie/diabète.[5]

HTA : Hypertension artérielle ; **FEVG :** Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; **VG :** Ventriculaire gauche ; **IEC :** Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; **RCP :** Résumé des caractéristiques produit ; **ESC :** European Society of Cardiology ; **ETT :** Echographie cardiaque trans-thoracique ; **MTEV :** Maladie thrombo-embolique veineuse ; **ECG :** électrocardiogramme.

Les patients avec des comorbidités préexistantes étant à plus haut risque, une évaluation cardiovasculaire baseline (incluant un ECG) avec stratification du risque de toxicité cardiovasculaire est recommandée chez tous les patients éligibles à un traitement par anti-BRAF/anti-MEK.[5]

- Chez tous les patients traités par anti-BRAF/anti-MEK, il est recommandé de rechercher à chaque visite la survenue ou l'aggravation de symptômes cardiovasculaires.
  En particulier, une surveillance de la pression artérielle (complétée par des automesures).[5]

- Chez les patients à haut et très haut risque de toxicité cardiovasculaire, une échographie cardiaque baseline est recommandée.[5]



Les principales toxicités cardiovasculaires sont représentées par l'hypertension artérielle, la maladie thrombo-embolique veineuse, l'insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche et l'allongement de l'intervalle QT.[5]

Cette synthèse a été réalisée à partir des recommandations ESC de cardio-oncologie publiée en 2022 et il fait également mention, quand disponibles, des préconisations dans les RCP des médicaments qui peuvent ne pas être homogènes avec les recommandations ESC.

GCC
GROUPE DE CANCÉROLOGIE CUTANÉE

Pour aller plus loin :

- Site internet du Groupe de Cardio-Oncologie de la Société Française de Cardiologie : https://cardio-onco.fr/
- Site internet du Groupe de Cancérologie Cutanée de la Société Française de Dermatologie : https://cancerdelapeau.org/
- Recommandations 2022 de la Société Européennes de Cardiologie : https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardio-oncology-guidelines

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité pour la conduite à tenir.

1. Ascierto et al. Journal of Translational Medicine 2012, 10:85 ; **2.** 2018 09 19 - European Medicines Agency Approval – Encorafenib (Braftovi®) + Binimetinib (Mektovi®) http://www.ema.europa.eu/en ; **3.** 2015 08 25 - EMA indication extension approval - Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®) http://www.ema.europa.eu/en ; **4.** 2015 11 20 - European Medicines Agency Approval – Vemurafenibl (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®) http://www.ema.europa.eu/en ; **5.** 2022 ESC guidelines on Cardio-Oncology : https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardio-oncology-guidelines. **6.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Braftovi® Last updated: 17/01/2024 http://www.ema.europa.eu/en ; **7.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Mektovi® Last updated: 22/03/2024 : http://www.ema.europa.eu/en ; **8.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Tafinlar® Last updated: 07/03/2024 http://www.ema.europa.eu/en ; **9.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Mekinist® Last updated: 21/03/2024 : http://www.ema.europa.eu/en ; **10.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Zelboraf® Last updated: 18/07/2023 http://www.ema.europa.eu/en ; **11.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Cotellic® Last updated: 06/03/2023 : http://www.ema.europa.eu/en.

276237 - Février 2025 - sparadrap