

Agonistes dopaminergiques et valvulopathies : quels risques ?

Les médicaments à activité agoniste dopaminergique (DA) sont utilisés depuis les années 1980 dans le traitement d'affections comme la maladie de Parkinson, le syndrome des jambes sans repos ou encore l'hyperprolactinémie. Ces médicaments sont rapidement apparus très efficaces dans le contrôle des symptômes. Néanmoins, dans les années 1990, certaines études ont rapporté un potentiel effet lésionnel des DA sur les valves cardiaques. Ces altérations entrent dans le cadre des valvulopathies cardiaques liées aux médicaments (*drug-induced valvular heart disease*, d-VHD). Certains DA sont des dérivés de l'ergot de seigle. Or, les dérivés de l'ergot de seigle ont de multiples indications en clinique : d'abord employés comme antimigraineux et anorexigènes (c'est dans ces indications qu'ont été rapportés les premiers cas de d-VHD), ils ont ensuite été utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson et dans celui de l'hyperprolactinémie où le risque attaché aux DA et aux dérivés de l'ergot de seigle a été évalué.

Bases physiopathologiques

Les d-VHD constituent une entité bien connue sur les plans

**Luigi Maione,
Ségolène Hescot,
Jacques Young,
Philippe Chanson**

Service d'Endocrinologie
et des Maladies de
la Reproduction,
Hôpital Bicêtre et Université
Paris Sud 11,
78 rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre
Cedex.
E-mail : philippe.chanson@
bct.aphp.fr

clinique et anatomo-pathologique. Elles sont caractérisées par un épaissement valvulaire, puis par l'apparition d'une fibrose et enfin d'une insuffisance fonctionnelle [1]. Ce sont les mêmes effets que ceux qui sont observés dans la cardiopathie qui complique la moitié des syndromes cancéreux, marqués par ailleurs par les symptômes classiques que sont le flush, le bronchospasme et la diarrhée, tous en rapport avec une sécrétion excessive de sérotonine (5-hydroxy-tyramine ou 5HT). La sérotonine est un neurotransmetteur produit par les cellules entéro-chromaffines qui régule la motilité intestinale, la sécrétion des fluides intestinaux et la contractilité vasculaire régionale. La relation entre excès de sérotonine et lésions valvulaires a été confirmée par une série d'études menées *in vitro* mettant en évidence un effet mitogène de la sérotonine sur les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et les cellules mésangiales. Cette action est médiée par le sous-type 5HT_{2B} des récepteurs de la sérotonine, exprimé aussi bien sur la valve aortique que sur la valve mitrale [2]. Le récepteur 5HT_{2B} possède un rôle crucial dans l'embryogénèse cardiaque, puisque son absence chez les souris est associée à une hypoplasie des cavités cardiaques

et à des altérations structurales de la région sous-épicardique [3]. Une importance particulière a également été attribuée au transporteur de la sérotonine (5HTT) dont le rôle est de réduire l'activité de la sérotonine. En effet, le déficit du gène codant pour 5HTT est associé au développement d'une fibrose valvulaire [4]. La cascade de signalisation du récepteur 5HT_{2B} passe, d'une part, par l'activation d'une protéine G_s recrutant une phospholipase C qui active une protéine kinase C, et, d'autre part, par la phosphorylation de Src et du récepteur PDGF-R activant la voie de signalisation ERK/MAPK [5]. Ces deux voies de signalisation sont nécessaires à l'activation des cyclines E et D1, à la phosphorylation de Rb et à l'entrée dans la phase G1 du cycle cellulaire (Figure 1). Ensuite a lieu une prolifération déjà démontrée dans les cellules endothéliales [6], dans les fibroblastes [7] et dans les cellules musculaires lisses [8]. De plus, l'activation de 5HT_{2B} entraîne une augmentation de l'expression cellulaire de TGF- β , impliqué dans la production et la sécrétion de glycosaminoglycans dans l'espace extracellulaire, mécanisme à la base de la pathogénie de l'épaississement [9]. Les études *in vivo* ont confirmé l'implication de la sérotonine dans la physio-

Molécule	Maladie de Parkinson	Hyperprolactinémie
Apomorphine	1 mg/h	–
Pergolide (DE)	Jusqu'à 5 mg/jour	–
Ropinirole	3 à 9 mg/jour	–
Pramipexole	0,264 à 3,3 mg/jour	–
Amantadine	Jusqu'à 400 mg/jour	–
Lisuride	0,8 à 1,2 mg/jour	0,3 mg/jour
Bromocriptine (DE)	7,5 à 60 mg/jour	15 mg/jour
Cabergoline (DE)	–	0,5 mg à 2mg/semaine
Quinagolide	–	75 à 150 µg/jour

DE : dérivés de l'ergot de seigle.

pathologie des d-VHD. Dans l'étude de Gustafsson *et al.*, menée sur des rats, des injections sous-cutanées de sérotonine pendant 3 mois entraînent le développement d'altérations échographiques typiques dans 60 % des cas; à l'examen anatomo-pathologique, les feuillets aortiques sont épaissis et raccourcis et l'on observe la présence de plaques constituées de myoblastes au sein d'une abondante matrice extracellulaire de type myxoïde riche en collagène et glycosaminoglycane [10]. Des résultats similaires ont été obtenus par Droogmans *et al.* sur les rats traités aussi bien avec la sérotonine qu'avec le pergolide, en confirmant le rôle pathogène direct de cette molécule dans l'induction de d-VHD [11].

Médicaments et pathologies valvulaires

Des lésions fibrotiques similaires à celles trouvées dans la valvulopathie carinoïde ont été décrites au cours de la VHD en rapport avec les médicaments. Dans la cardiomyopathie carinoïde, c'est plus souvent le cœur droit qui est concerné, probablement du fait d'une protection relative du cœur gauche par les mono-amines-oxydases pulmonaires. La VHD associée aux médicaments n'est pas liée à une augmentation de la concentration sanguine de sérotonine (la fenfluramine, non seulement ne l'élève pas, mais, même, la réduit) mais est secondaire à une activation des récepteurs de la sérotonine, et en particulier du sous-type 5HT_{2B}, du fait d'un effet agoniste direct de ces médicaments. On peut établir une classification des médicaments sur la base de leur affinité pour le récepteur 5HT_{2B}. Ainsi le pergolide, la cabergoline, la fenfluramine (et son métabolite norfenfluramine), le méthysergide, l'ergotamine (et son métabolite méthylergonovine) et le stupéfiant hallucinogène MDMA (*ecstasy*) ont une haute affinité pour ce récepteur. Tous ces médicaments ont été invariablement associés à l'apparition d'altérations cardiaques typiques. La fluoxétine et le trazodone ont une faible affinité pour ce sous-type de récepteur, tandis que des molécules comme la

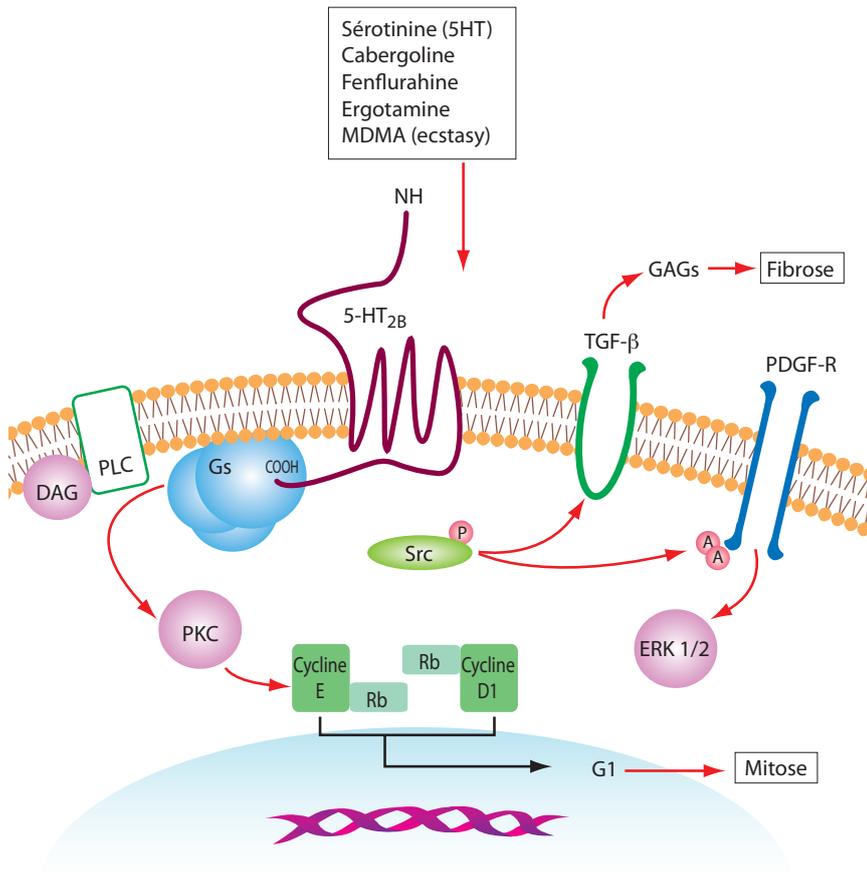


Figure 1. Modèle de la signalisation post-récepteur 5HT_{2B} dans les fibrocytes des valves cardiaques. L'activation de 5HT_{2B} et de la protéine Gs stimule la sécrétion exocellulaire de glycosaminoglycane via l'activation de TGFβ et l'entrée en phase G1 du cycle cellulaire à travers le recrutement des cyclines E et D1. PLC : phospholipase C, Gs : protéine Gs, DAG : diacylglycérol, PKC : protéine kinase C ; TGFβ: transforming growth factor beta ; PDGF-R : récepteur du platelet-derived growth factor.

Tableau 2. Recommandations de l'ASEC et de l'EAE : stades de l'insuffisance valvulaire	
Stade	Degré
0	Absence de régurgitation valvulaire
1	Régurgitation valvulaire physiologique
2	Régurgitation valvulaire légère
3	Régurgitation valvulaire modérée
4	Régurgitation valvulaire sévère

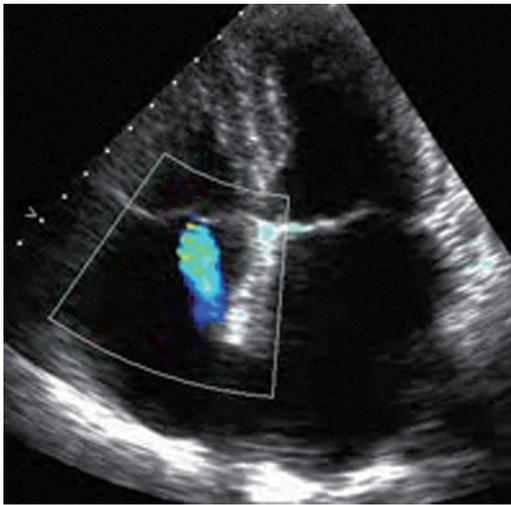


Figure 2. Régurgitation mitrale en échocardiographie-Doppler.

bromocriptine et le lisuride en sont des antagonistes. D'autres molécules possédant une action DA comme le pramipexole, le ropirinole et le quina-golide ne se lient pas au récepteur 5HT_{2B}. D'ailleurs, il n'y a pas de données dans la littérature sur d'éventuels VHD chez les sujets traités par ces médicaments. Cela confirme une fois de plus que seuls les dérivés de l'ergot possédant une affinité pour ce récepteur peuvent entraîner une valvulopathie. Cependant, même chez les patients traités à forte dose, on n'observe pas toujours, loin s'en faut, de valvulopathie, soulignant une extrême variabilité interindividuelle dans la susceptibilité cardiaque aux DA.. Peut-être est-ce lié à la présence de certains polymorphismes du récepteur 5HT_{2B} ou du transporteur 5HTT, qui, en altérant le signal, pourraient conférer une susceptibilité particulière à certains patients, comme on l'observe pour la réponse thérapeutique à la clozapine, expliquée par des polymorphismes d'autres sous-types de récepteurs de la

sérotonine [12]. Des études de phar-maco-génomique pourraient peut-être aider à définir les patients à risque et à prédire d'éventuels effets secondaires.

Quantification de l'insuffisance valvulaire

La d-VHD est caractérisée par une insuffisance valvulaire avec plusieurs degrés de régurgitation. Le meilleur examen disponible pour quantifier cette fuite est l'Echo-Doppler cardiaque avec évaluation semi-quantitative. La Société Américaine d'Echocardiographie (ASEC) et l'Association Européenne d'Echocardiographie ont publié des recommandations pour l'évaluation des insuffisances valvulaires avec une échelle de 0 à 4 (Tableau 2). La plupart des études disponibles se réfèrent à ces recommandations [13]. Les stades 0 (absence de régurgitation) et 1 (régurgitation physiologique) ne donnent pas de manifestations cliniques, contrairement au stades 2 et au-delà (Figure 2). L'épaississement valvulaire est défini comme une augmentation de plus de 5 mm du feuillet apical ou radulaire. Échographiquement, pour évaluer la dynamique mitrale, on peut aussi mesurer la surface de l'oreillette gauche entre le plan de l'anneau mitral et les feuillets en fin de systole, qui prend un aspect *en toile de tente* dans les coronaropathies ou en cas d'épaississement, du fait d'un décalage du plan valvulaire vers l'apex avec, pour conséquence, une augmentation de cette surface.

Les valvulopathies cardiaques de bas grade sont fréquentes dans la population générale

Il faut tenir compte, pour interpréter de manière correcte ces études, du fait que les valvulopathies cardiaques, surtout de bas grade, sont très fréquentes dans la population générale. Dans la *Framingham Heart Study*, sur une population de 1696 hommes et 1893 femmes (sans exclure les patients ayant des facteurs prédisposants comme des antécédents d'infarctus, une insuffi-

sance cardiaque ou une hypertension artérielle) une fuite mitrale (quel qu'en soit le degré) est trouvée chez 87,7 % des hommes et 91,5 % des femmes et une fuite tricuspidiennne chez 82 % des hommes et 85,7 % des femmes. Une insuffisance valvulaire cliniquement significative a, en revanche, été trouvée chez seulement 19 % des hommes et des femmes pour la valve mitrale et chez 15 % des hommes et 18 % des femmes pour la valve tricuspide [14]. Les autres études de prévalence des valvulopathies dans la population générale donnent des chiffres comparables. L'interprétation des études de prévalence des valvulopathies doivent aussi tenir compte de la reproductibilité de la méthode d'évaluation, qui reste toujours opérateur-dépendante, et varie selon les outils utilisés [15].

Agonistes dopaminergiques prescrits pour maladie de Parkinson et valvulopathies

Plusieurs rapports de cas cliniques ont initialement décrit l'association entre DA et valvulopathie cardiaque [16, 17]. Les études suivantes ont confirmé que l'atteinte valvulaire liée à l'administration de pergolide et de cabergoline était dose-dépendante [18]. La prévalence la plus importante a été observée chez les patients traités par cabergoline (28,6 %) et pergolide (23,4 %) administrés à fortes doses cumulatives (environ 4000 mg) par rapport aux témoins (5,6 %), ce qui correspond à des doses journalières supérieures ou égales à 3 mg. Cependant des atteintes valvulaires avec des doses inférieures ont été également rapportées [19]. En revanche, aucune d-VHD n'a été constatée sous lisuride, ropirinole ou encore pramipexole, ce qui confirme la relation entre ces atteintes et les dérivés de l'ergot de seigle. Quant à la bromocriptine, une seule étude a rapporté la présence de valvulopathie [20], relation non confirmée par les études suivantes. Une récente revue de patients traités avec DA a mis en évidence la relation d-VHD et sujets

Tableau 3. Principales études sur la prévalence des valvulopathies chez les patients traités par cabergoline pour hyperprolactinémie.

Auteur	Nombre de cas	Dose cumulative	Durée du traitement	Résultat
Bogazzi (2008)	100	279 ± 301	67 ± 39	Fuites non significatives par rapport aux témoins
Colao (2008)	50	414 ± 390	74	Prévalence supérieure de régurgitation tricuspidaire modérée chez les malades
Devin (2008)	45	146 ± 220	39 ± 29	Fuites non significatives par rapport aux témoins
Wakil (2008)	44	311	44,8	Régurgitations tricuspidaire et pulmonaire légèrement plus fréquentes chez les malades
Kars (2008)	47	363 ± 55	62 ± 5	Régurgitation tricuspidaire légèrement plus fréquente chez les malades
Lancellotti (2008)	102	204	79	Fuites non significatives par rapport aux témoins. Légère augmentation de la surface de la tente mitrale chez les malades.
Natchigall (2009)	100	253 ± 52	48 ± 4	Fuites non significatives par rapport aux témoins
Vallette (2009)	70	282 ± 271	55 ± 22	Fuites non significatives par rapport aux témoins
Herring (2009)	50	443 ± 53	79 ± 6	Fuites, épaississement et augmentation de la surface de la tente mitrale non significatifs par rapport aux témoins
Lafeber (2010)	119	277	115	Fuites et augmentation de la surface de la tente mitrale non significatives par rapport aux témoins. Pas de fibrose pulmonaire ni rétro-péritonéale.
Tan (2010)	72	126	53	Fuites non significatives par rapport aux témoins

traités par dérivés de l'ergot de seigle avec une corrélation positive pour de fortes doses cumulatives [21]. L'évaluation échocardiographique de l'aire de la tente mitrale a montré que l'atteinte valvulaire est précoce, dès les premières semaines de traitement. Cependant, chez les sujets atteints de maladie de Parkinson, cette surface semble être augmentée indépendamment de la présence de valvulopathie [22]. Les descriptions anatomo-pathologiques disponibles montrent la réaction fibrotique typique des d-VHD [22]. Enfin certains exemples de régression de l'atteinte valvulaire ont été rapportés après 6 mois d'arrêt du traitement, comme pour les traitements anorexigènes [23]. Cependant, à ce jour, nous ne connaissons pas encore avec précision l'histoire naturelle des d-VHD [24, 25].

Agonistes dopaminergiques prescrits pour hyperprolactinémie et valvulopathies

L'alarme déclenchée par la mise évidence de valvulopathies dans les séries de patients atteints traités par DA

pour une maladie de Parkinson a jeté un froid chez les endocrinologues et les patients traités pour hyperprolactinémie. Les DA utilisés pour le traitement des prolactinomes sont des médicaments très efficaces et représentent sans doute le premier choix thérapeutique pour leur efficacité à la fois sur la symptomatologie clinique et sur la réduction de la masse tumorale. Le DA le plus utilisé aujourd'hui est la cabergoline, indiquée à des doses hebdomadaires de l'ordre de 0,5-2 mg, c'est à dire bien en dessous des doses nécessaires pour contrôler l'hypertonie et l'akinésie des Parkinsoniens. Colao *et al.* ont rapporté une augmentation de la prévalence de valvulopathie tricuspide dans une population de 50 sujets, pour la plupart des femmes, traitées par une dose cumulative moyenne de 280 mg de cabergoline sur une période de 74 mois en comparaison d'une population contrôle. Cette augmentation concernait surtout les sujets dont les doses cumulées se situaient au dessus de la médiane [26]. D'autres études ont observé une légère augmentation de prévalence de régurgitation tricuspide chez les sujets traités avec cabergoline de façon non dose-dépendante [27,28].

Mais le taux de prévalence de la valvulopathie chez les sujets traités par DA est comparable à celui de la population générale établi selon les chiffres de la Framingham Study. De plus dans ces études, le statut valvulaire basal des patients n'est pas connu. Dans une série de 100 patients avec hyperprolactinémie traités par cabergoline, Bogazzi *et al.* n'ont relevé aucune augmentation de la fréquence des valvulopathies par rapport à des témoins sains [29]. Herring *et al.* ont, quant à eux, décrit un groupe de patients traités avec de plus fortes doses cumulatives de cabergoline (environ 443 mg), et n'ont pas mis en évidence de différence avec les témoins [30]. L'étude de Vallette *et al.* confirme, elle aussi, que le nombre de valvulopathies chez 70 sujets traités par cabergoline pendant 55 mois pour prolactinome n'est pas différent de celui du groupe témoin [31]. Natchigall *et al.* dans leur travail ont éliminé les biais de sélection dus à des facteurs prédisposant aux valvulopathies, et l'évaluation cardiologique a été conduite par 2 opérateurs distincts, qui ne savaient pas si les patients étaient traités. Ils n'ont pas relevé de différences significatives entre les 100 patients traités

à doses cumulatives d'environ 254 mg par rapport au groupe témoin [32]. Les études suivantes comme celles de Devin *et al.*, de Lancellotti *et al.* ou de Tan *et al.* n'ont pas, non plus, trouvé de différences entre les patients sous DA et les groupes contrôles [33-35]. La première méta-analyse de Bogazzi *et al.* menée à partir des principales études disponibles en 2008 a conclu que, même s'il paraissait que le risque de fuites tricuspides était légèrement augmenté, les résultats restaient difficiles à interpréter et nécessitaient d'autres études avec un plus grand nombre de sujets et moins de biais de sélection [36]. Une analyse systématique de la littérature plus récente, menée par Valassi *et al.* souligne que la plupart des études démontrent l'innocuité de ces médicaments. Néanmoins les auteurs recommandent une évaluation cardiologique avant et 1 à 2 ans après le début du traitement, principalement pour les sujets traités à forte dose et/ou à long terme [37]. Lafeber *et al.* démontrent que les patients traités par cabergoline pour hyperprolactinémie ne développent non seulement pas de d-VHD, mais également pas de fibrose pulmonaire ou rétropéritonéale [38]. Dans cette étude menée sur une petite série de patients acromégales traités et contrôlés par DA, des valvulopathies sont observées sans que cela ne soit significatif. Les auteurs concluent donc qu'il n'existe aucun risque de développer une d-VHD ni aucune autre réaction fibrotique sous traitement de l'hyperprolactinémie contrairement à ce que l'on observe pour la maladie de Parkinson. Pour ces auteurs, c'est plus la dose quotidienne qui aurait une incidence sur le risque de valvulopathie quelle que soit la durée du traitement. Finalement, les études rapportées ci-dessus suggèrent l'absence de risque de valvulopathie, sous réserve des biais de sélection observés dans certaines d'entre elles, tels que l'hétérogénéité des groupes de témoins, le petit nombre de patients, l'absence d'évaluation longitudinale ou encore le caractère opérateur-dépendant de l'utilisation de l'échocardiographie et l'insuffisance d'analyse « en aveugle »

(Tableau 3). C'est aussi la conclusion d'une revue de Droogmans et Van Camp parue dans un numéro récent de *Nat Rev Endocrinol* et consacrée à ce sujet [39].

Conclusion

Les DA sont des médicaments efficaces dans le traitement de l'hyperprolactinémie qui rendent de merveilleux services, non seulement pour restaurer la fertilité mais aussi pour réduire le volume tumoral des macroprolactinomes. Parmi les effets secondaires, le risque de réaction fibrotique et de d-VHD de type carcinoïde concerne les dérivés de l'ergot de seigle du fait de leur affinité pour le sous-type 5HT_{2B} des récepteurs de la sérotonine. Dans la population atteinte de maladie de Parkinson, principalement des hommes âgés avec facteurs prédisposant aux valvulopathies, les études ont confirmé l'association dose-dépendante entre le traitement par DA et l'atteinte valvulaire. Chez ces patients, en cas de risque de valvulopathie, d'autres médicaments comme le pramipexole, le ropirinole ou la lisuride peuvent être introduits. D'après les études dont on dispose actuellement, les patients traités par dérivés de l'ergot de seigle pour hyperprolactinémie ne présentent pas, en revanche, de risque significatif de développer une d-VHD ou d'autres maladies de type fibrotique. Cette différence peut être expliquée par les caractéristiques différentes de la population traitée et par les doses utilisées qui sont moindres. Quand de fortes doses et/ou une longue durée de traitement sont envisagées, une surveillance échocardiographique doit certainement être recommandée ou d'autres médicaments non dérivés de l'ergot de seigle tels que la quina-golide pourraient être indiqués. En effet, aucune association aux d-VHD n'a été décrite pour cette molécule. La variabilité interindividuelle de développer une d-VHD observée dans la maladie de Parkinson a été associée à la présence de polymorphismes de 5HT_{2B} ou de 5HTT. La pharmacogénomique pourrait permettre d'identifier

les patients à risque de développer une d-VHD. Dans le contexte actuel d'évaluation de la sécurité des médicaments, l'affinité au récepteur 5HT_{2B} mérite certainement d'être testée et le développement d'antagonistes sélectifs à visée protectrice pourrait être utile chez les sujets à risque.

Références

1. Roth BL *et al*, *N Engl J Med* 2007 ; 356:6.
2. Rothman RB *et al*, *Circulation* 2000 ; 102:2836.
3. Nebigil CG *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97:9508.
4. Mekontso-Dessap A *et al*, *Circulation* 2006 ; 113:81.
5. Nebigil CG *et al*, *PNAS* 2000 ; 97:2591.
6. Pakala R *et al*, *Circulation* 1994 ; 90: 1919.
7. Seuwen K *et al*, *Nature* 1988 ; 335: 254.
8. Nemecek GM *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83:674.
9. Jian B *et al*, *Am J Pathol* 2002 ; 161:2111.
10. Gustafsson BI *et al*, *Circulation* 2005 ; 111:1517.
11. Droogmans S *et al*, *Eur Heart J* 2007 ; 28:2156.
12. Malhotra AK *et al*, *Am J Psychiatry* 2004 ; 161:780.
13. Lang RM *et al*, *J Am Soc of Echocardiogr* 2005 ; 18:1440.
14. Singh JP *et al*, *Am J Cardiol* 1999 ; 83:897.
15. Zoghbi WA *et al*, *J Am Soc Echocardiogr* 2003 ; 16:777.
16. Ling LH *et al*, *Mayo Clin Proc* 1999 ; 74:371.
17. Pritchett AM *et al*, *Mayo Clin Proc* 2002 ; 77:1280.
18. Zanettini R *et al*, *N Engl J Med* 2007 ; 356:39.
19. Schade R *et al*, *N Engl J Med* 2007 ; 356:29.
20. Serratrice J *et al*, *Cardiol Rev* 2002 ; 10: 334.
21. Andersohn F *et al*, *Mov Disord* 2009 ; 24:129.
22. Bhattacharyya S *et al*, *Lancet* 2009 ; 374:577.
23. Mast ST *et al*, *Ann Intern Med* 2001 ; 134:261.
24. Van Camp G *et al*, *Lancet* 2004 ; 363: 1179.
25. Peralta C *et al*, *Mov Disord* 2006 ; 21:1109.
26. Colao A *et al*, *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93:3777.
27. Kars M *et al*, *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93:3348.
28. Wakil A *et al*, *Eur J Endocrinol* 2008 ; 159: 11.
29. Bogazzi F *et al*, *Int J Clin Pract* 2008 ; 62:1864.
30. Herring N *et al*, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 ; 70:104.
31. Vallette S *et al*, *Pituitary* 2008 ; 12:153.
32. Nachtigall LB *et al*, *Clinical Endocrinology* 2009 ; 72:53.
33. Lancellotti P *et al*, *Eur J Endocrinol* 2008 ; 159:1.
34. Tan T *et al*, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 ; 73:369.
35. Devin JK *et al*, *Endocr Pract* 2008 ; 14:672.
36. Bogazzi F *et al*, *J Endocrinol Invest* 2008 ; 31:1119.
37. Valassi E *et al*, *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95:1025.
38. Lafeber M *et al*, *European Journal of Endocrinology* 2010 ; 162:667.
39. Droogmans S & Van Camp G. *Nat Rev Endocrinol* 2010 ; 6:357.