

Troubles cardiaques à distance des traitements anticancéreux : impact, surveillance, prise en charge

Late onset cardiovascular complications of cancer therapy: impact, monitoring, managing

D. Billard¹, C. Abraham¹, J.F. Geay¹, D. Mayeur¹

Les maladies cardiovasculaires et cancéreuses sont, depuis la deuxième moitié du XX^e siècle, les premières causes de morbidité et de mortalité dans les pays occidentaux. L'amélioration de la prise en charge des maladies cardiovasculaires, essentiellement liée à une meilleure prévention, a fait des maladies cancéreuses la première cause de mortalité. Le risque de faire des complications cardiaques pour un patient recevant un traitement anticancéreux a nettement augmenté ces dernières années. De plus en plus de patients sont traités, du fait des progrès réalisés en termes de dépistage, de traitement et de survie, de l'arrivée des traitements dits "ciblés", de combinaisons multiples des différents traitements, et de la fréquence de plus en plus élevée des traitements adjuvants. La chimiothérapie, la radiothérapie et les thérapies ciblées peuvent toutes entraîner une perturbation du système cardiovasculaire, à la fois par une action centrale de détérioration directe de la fonction cardiaque, mais aussi au niveau périphérique, par une altération hémodynamique ou des phénomènes thromboemboliques. Les complications cardiaques subaiguës ou aiguës concernent essentiellement les problèmes de repolarisation ventriculaire et les allongements du QT, les arythmies ventriculaires ou auriculaires, les syndromes coronariens, les péricardites et les myocardites. Elles sont observées dès l'instauration du traitement, et jusqu'à 2 semaines après son arrêt. Elles sont faciles à détecter et à imputer à la chimio-

thérapie, du fait de la surveillance plus rapprochée du patient pendant cette période.

Les complications chroniques peuvent intervenir dans la première année, et jusqu'à plusieurs années (parfois plus de 20 ans) après la fin du traitement. Elles concernent essentiellement des troubles, initialement asymptomatiques, des fonctions systoliques et diastoliques, entraînant par la suite une insuffisance cardiaque congestive de gravité croissante et forcément mortelle. Elles sont difficiles à surveiller et à imputer à la chimiothérapie du fait de leur apparition tardive. De plus, les essais menés en cancérologie arrêtent pour la plupart leur suivi à 5 ans, et il est donc difficile d'avoir des données pour les "longs survivants". Les nouveaux médicaments comme les thérapies dites "ciblées", avec de très bons résultats anticancéreux, sont de plus en plus rapidement mis sur le marché pour en faire bénéficier le plus de patients, et le clinicien se retrouve avec des profils de toxicité, notamment cardiaques, non prévus initialement (car portant sur des populations différentes de celles des essais) à gérer, surtout à long terme. Par exemple, les toxicités telles que l'hypertension artérielle (HTA) et les phénomènes thromboemboliques sont bien définies en tant que complications aiguës, mais il n'existe pas de données pour le long terme. On s'intéressera donc essentiellement à la complication tardive la plus fréquente et la mieux étudiée, qui est l'insuffisance cardiaque congestive (ICC).

¹ Service d'hématologie et d'oncologie, centre hospitalier de Versailles.

Résumé

L'évolution des traitements anticancéreux au cours des dernières années a permis une nette augmentation de la survie des patients par une meilleure action antitumorale, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes tumoraux, une meilleure manipulation des traitements disponibles (association), et surtout l'apparition de nouvelles molécules (dont les thérapies dites "ciblées"), rapidement exploitées mais avec des toxicités parfois non attendues. Tous ces traitements entraînent des toxicités nouvelles, chez des patients vivant plus longtemps. La toxicité cardiovasculaire des traitements anticancéreux est fréquente et multiple. Elle peut être permanente ou réversible, aiguë ou retardée. La surveillance actuelle des patients comprend essentiellement la mesure de la FEVG, qui sous-estime largement les troubles cardiaques du fait de perturbations infracliniques non détectables. La prise en charge des complications cardiaques à long terme doit se faire en étroite collaboration entre les oncologues et les cardiologues, en gardant à l'esprit que l'apport de la chimiothérapie ne doit pas transformer un risque de rechute en un risque accru d'insuffisance cardiaque congestive. Cette prise en charge fait partie de la gestion de la sortie de la maladie cancéreuse, qui est actuellement au cœur du nouveau Plan cancer.

Mots-clés

Insuffisance cardiaque
Cancer
Toxicité

Impact

L'impact global est difficile à évaluer. Il n'existe pas de consensus sur la surveillance de la fonction cardiaque, ni de modèle prédictif. La mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est actuellement la seule méthode utilisée pour la surveillance de la cardiotoxicité, avec toutes les limites que cela représente. De plus, suivant les essais cliniques, les définitions des événements cardiaques ne sont pas les mêmes : pour certains, il s'agit juste d'une diminution de la FEVG, pour d'autres, d'une diminution de 10 % par rapport à la FEVG de base. Pour les patients avec des maladies incurables recevant plusieurs traitements différents, il est difficile de faire la part des choses. Cela ne concerne bien entendu que quelques "longs survivants". Le problème essentiel se pose pour les patients guéris ayant reçu un traitement adjuvant comprenant parfois plusieurs traitements cardiotoxiques, par exemple une femme avec un cancer du sein HER2+ traitée par anthracyclines, trastuzumab, radiothérapie, puis homonothérapie. Il existe actuellement beaucoup de données sur certains traitements utilisés individuellement (essentiellement les anthracyclines, car elles sont utilisées depuis longtemps), un peu moins sur les associations, et encore moins sur les nouveaux traitements.

Le **tableau** résume les différentes incidences globales liées au traitement.

Anthracyclines

Elles sont largement utilisées dans le traitement des tumeurs solides et hématologiques depuis une quarantaine d'années. Leur utilisation est limitée par le risque de cardiomyopathie et l'ICC.

Dans une étude rétrospective de 20 227 patients survivants à 5 ans d'un cancer, il a été trouvé un excès statistiquement significatif du taux standardisé de mortalité (SMR = 8,2) liée à une cause cardiaque. Chez les enfants survivants d'un cancer, le risque d'ICC a été retrouvé 15 fois plus important que celui d'un groupe contrôle. De même, des patientes âgées de 66 à 70 ans ayant reçu un traitement à base d'anthracyclines pour un cancer du sein et ayant une

Tableau. Incidence globale des toxicités cardiaques retardées à type d'insuffisance cardiaque congestive (ICC).

	Incidence globale retrouvée dans la littérature
Anthracyclines	
ICC retardée-précoce	1,6 à 2,1 %
ICC retardée	1,6 à 5 %
Trastuzumab	
ICC en monothérapie	2 à 7 %
ICC quand associé au paclitaxel	2 à 13 %
ICC quand associé aux anthracyclines	jusqu'à 27 %
Bévacizumab	1,7 à 3 %
Bortézomib	5 %
Imatinib	0,5 à 1,7 %
Sorafénib	5 %
Sunitinib	2,7 à 11 %

survie de plus de 10 ans ont un risque plus élevé d'ICC que les femmes n'ayant reçu ni anthracyclines ni chimiothérapie (1).

Cliniquement, on constate deux types de cardiotoxicité retardée :

➤ La cardiotoxicité retardée précoce, survenant dans la première année après la fin du traitement et comprenant des changements électrophysiologiques, des dysfonctions du ventricule gauche, une diminution des activités physiques et une insuffisance cardiaque. Elle est retrouvée chez 1,6 à 2,1 % des patients (2).

➤ La cardiotoxicité retardée à type de myocardiopathie dégénérative, sans anomalie détectée pendant une longue période et pouvant survenir plusieurs années après le traitement, avec une altération progressive de la fonction cardiaque et aboutissant à une ICC. Elle est retrouvée chez 1,6 à 5 % des patients (2).

Cette cardiotoxicité aux anthracyclines est irréversible, progressive, cumulative et dose-dépendante. Son évolution et sa progression diffèrent selon les individus, ce qui suggère l'implication de prédispositions génétiques et de facteurs de risque, comme la dose cumulative, les règles d'administration et les traitements concomitants.

Highlights

The development of cancer treatments in recent years has led to a marked increase in patients survival, with a better antitumor activity thanks to a better understanding of tumor mechanisms, a better handling of available treatments (association), and especially thanks to the emergence of new molecules (including therapies called "targeted"), quickly exploited but sometimes with toxicities that weren't expected. All these treatments result in new toxicities in long surviving patients. The cardiovascular toxicity of anticancer treatment is common and multiple. It may be permanent or reversible, acute or delayed. Current monitoring consists primarily of measuring LVEF, which underestimates heart disease due to non-detectable subclinical disturbances. The management of cardiac complications in the long term must be done in close collaboration between oncologists and cardiologists, bearing in mind that the contribution of chemotherapy should not turn a risk of relapse into a risk of IHC. This collaboration is part of the management of cancer which is currently the heart of the new French Cancer Plan.

Keywords

Cardiac dysfunction
Cancer
Toxicity

Une dose cumulative élevée d'anthracycline est maintenant bien reconnue comme un facteur de risque d'insuffisance cardiaque. Une analyse rétrospective de 3 études prospectives (3) a évalué l'incidence de l'insuffisance cardiaque chronique en fonction de la dose totale cumulée (DTC) de doxorubicine sur 630 patients d'un âge moyen de 59 ans : 5 % pour une DTC de 400 mg/m², 16 % pour une DTC de 500 mg/m², 26 % pour une DTC de 550 mg/m². Pour l'épirubicine (4), le risque d'insuffisance cardiaque chronique était de 0,6 %, 4,3 %, et 14,5 % pour des doses cumulées respectives de 550 mg/m², 900 mg/m² et 1000 mg/m². Pour ces raisons, la dose cumulative maximale recommandée tout au long de la vie est de 450 à 550 mg/m² pour la doxorubicine et de 900 mg/m² pour l'épirubicine (5). Dans tous les cas, il n'existe pas de dose d'anthracycline non cardiotoxique, et les réductions de dose, qui paraissent être le moyen le plus efficace de diminuer la cardiotoxicité, doivent se faire en fonction de l'action anticancéreuse souhaitée. Les facteurs de risque individuels retrouvés sont l'âge jeune (moins de 4 ans) ou élevé (plus de 70 ans), le sexe féminin, l'existence d'une hypertension artérielle ou d'une cardiopathie préexistante. La radiothérapie thoracique peut entraîner aussi une majoration de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines, mais celle-ci est de mieux en mieux prise en charge du fait de l'amélioration des techniques de radiothérapie.

Association : anthracyclines et taxanes

Cette association est fréquente dans le cancer du sein, avec de très bons taux de réponse. L'association concomitante de doxorubicine et de paclitaxel est limitée par une plus grande incidence de cardiotoxicité qu'avec la doxorubicine seule. En effet, l'essai pivot a montré que la doxorubicine suivie immédiatement par le paclitaxel entraînait 19 % d'ICC pour des DTC de doxorubicine de 420 à 480 mg/m². Il a été démontré par la suite que cela s'expliquait par une augmentation de 30 % de l'aire sous la courbe plasmatique de la doxorubicine lors de l'association avec le paclitaxel en raison d'un phénomène de compétition au niveau des véhicules plasmatiques. Actuellement, la limitation de la cardiotoxicité est obtenue par une limitation de la dose cumulative de doxorubicine à 360 mg/m², ou en séparant les injections des produits de 4 heures (1). Sinon, les schémas d'association séquentielle sont largement utilisés.

Anthracyclines liposomales

Elles ont été développées pour augmenter l'index thérapeutique par rapport aux anthracyclines libres. La capsule liposomale de l'anthracycline permet une diminution significative du volume de distribution – diminuant ainsi sa diffusion – et, de ce fait, une diminution de la toxicité dans les tissus sains et une augmentation de la concentration dans les tissus tumoraux. Il en existe deux types : les anthracyclines liposomales pégylées et non pégylées. Plusieurs essais cliniques ont montré qu'elles avaient la même efficacité que les anthracyclines libres, avec une moindre cardiotoxicité.

L'utilisation de la doxorubicine liposomale pégylée à 50 mg/m² toutes les 4 semaines comparée à la doxorubicine à 60 mg/m² toutes les 3 semaines, n'a pas montré de différence en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG). En revanche, le risque relatif de cardiotoxicité était de 3,16 dans le groupe doxorubicine et de 7 si les patients avaient reçu un traitement antérieur par anthracycline. La DTC d'anthracycline était de 398 mg/m² dans le bras doxorubicine liposomale pégylée, et de 421 mg/m² dans le bras doxorubicine non pégylée. Aucune insuffisance cardiaque clinique n'était notée avec la doxorubicine liposomale pégylée (6). Dernièrement, l'utilisation de la doxorubicine liposomale pégylée associée au docétaxel chez des patientes traitées pour un cancer du sein avancé ayant reçu des anthracyclines en adjuvant était plus efficace que le docétaxel seul, sans majoration de la toxicité cardiaque (7).

Deux essais randomisés de phase III ont montré que la doxorubicine liposomale non pégylée était significativement moins cardiotoxique que la doxorubicine conventionnelle en première ligne du cancer du sein métastatique (13 % versus 29 % des patients [8], et 6 % versus 21 % [9]) avec un même taux de réponse (26 % dans les 2 groupes [8], 43 % dans les 2 groupes [9]).

Ces anthracyclines liposomales sont donc une option à considérer, notamment chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec facteurs de risque cardiovasculaire.

Certaines études de phase II d'association, notamment avec le trastuzumab, sont prometteuses, et les essais de phase III sont en cours.

Trastuzumab

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dont la cible est le domaine extracellulaire du

récepteur au facteur de croissance de l'épiderme humain 2 (HER2). HER2 est surexprimé dans 15 à 20 % des cancers du sein et constitue un facteur de mauvais pronostic, avec un haut risque de rechute et de métastases. De nombreuses études ont montré que l'utilisation du trastuzumab en phase métastatique et adjuvante augmentait considérablement la SSP et la SG. Néanmoins, une toxicité cardiaque plus élevée qu'attendu a été retrouvée, notamment en cas de combinaison avec les anthracyclines (10). Dernièrement, des tumeurs de l'estomac surexprimant HER2 ont été identifiées, avec une bonne réponse au trastuzumab. Ce dernier vient d'obtenir l'AMM dans cette indication.

L'incidence des ICC liées au trastuzumab varie de 2 à 28 % dans la littérature. Les dysfonctions cardiaques sont de l'ordre de 2 à 7 % en utilisation en monothérapie, de 2 à 13 % en association avec le paclitaxel, et jusqu'à 27 % en association concomitante avec les anthracyclines et le cyclophosphamide (1, 2, 11, 12). Une étude récente du MDACC (13) sur la tolérance cardiaque à long terme du trastuzumab a retrouvé une incidence globale de cardiotoxicité de 28 %. Les facteurs de risque de cardiomyopathie retrouvés sont un âge supérieur à 50 ans, une FEVG limite avant le traitement, des antécédents cardiovasculaires, l'association aux anthracyclines et un traitement préalable par anthracyclines avec des doses totales cumulées de doxorubicine supérieures à 300 mg/m² (1, 2, 11, 12).

La cardiotoxicité liée au trastuzumab est singulière et partiellement réversible, puisque aucune lésion structurelle du myocarde n'a été détectée par les biopsies réalisées chez les patients. Il s'agit d'une forme d'"hibernation" avec perte de la contractilité myocardique. De plus, le retour à une fonction normale après l'arrêt du traitement est souvent complet, et la réintroduction est bien tolérée (1, 12). Il faut tout de même faire attention au fait que bon nombre de ces patients ont reçu des anthracyclines et que, actuellement, les données sur la cardiotoxicité à plus de 10 ans ne sont pas disponibles. De plus, l'association à des anthracyclines liposomales, en cours d'évaluation, est prometteuse.

La radiothérapie concomitante au traitement par trastuzumab est tout à fait possible. Il n'a pas été retrouvé de majoration de la cardiotoxicité (11).

Bévacizumab

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal recombiné humanisé dont la cible est le facteur de

croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Il a montré son efficacité dans différentes tumeurs solides. L'incidence globale d'ICC est comprise entre 1,7 et 3 % dans la littérature. Cette ICC fait surtout suite à une HTA non contrôlée, dont l'incidence globale va de 4 à 35 % dans la littérature. L'HTA répond généralement bien au traitement mis en place, et la poursuite du bévacizumab est possible (1, 2). De plus, le bévacizumab entraîne des complications thromboemboliques et des ischémies aiguës (incidence globale comprise entre 0,6 et 1,5 %) ayant probablement un rôle dans les ICC (2).

Inhibiteurs du protéasome

Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome utilisé dans le myélome. Les complications cardiaques sont de l'ordre de 15 % avec 5 % d'ICC (2).

Inhibiteurs des tyrosines kinases

L'**imatinib** est un inhibiteur des tyrosines kinases ATP-compétitif de l'Abelson (Abl) tyrosine kinase. De plus, c'est aussi un inhibiteur du récepteur au facteur de croissance de la tyrosine kinase de la voie c-Kit, et un inhibiteur du récepteur au facteur de croissance des dérivés de plaquettes (PDGFR). Il est utilisé dans les leucémies myéloïdes chroniques exprimant Bcr-Abl et dans les GIST. En 2006, 10 patients sous imatinib ont été signalés comme porteurs d'une ICC sévère lors d'un traitement par imatinib. Depuis, des études prospectives et rétrospectives ont évalué l'incidence globale de l'ICC entre 0,5 et 1,7 %. Elle survient essentiellement chez des patients âgés avec des antécédents cardiovasculaires (1, 2).

Le **lapatinib** est un inhibiteur des tyrosines kinases ayant pour cible la partie interne de HER2 et de l'EGFR. Il est utilisé dans le cancer du sein HER2+. Une analyse poolée récente a retrouvé une incidence globale de 1,6 % d'événements cardiaques, dont 0,2 % d'ICC symptomatiques.

Le **sunitinib** et le **sorafénib** sont des inhibiteurs des tyrosines kinases ayant de multiples cibles. Tous deux sont utilisés dans le cancer du rein métastatique, et le sorafénib seulement dans le carcinome hépatocellulaire. Leur mode d'action fait qu'ils sont actuellement évalués dans d'autres types de tumeur. L'incidence de diminution de la FEVG est estimée à 5 % pour le sorafénib. L'HTA semble être l'effet cardiovasculaire le plus important, avec une incidence globale de 23,4 % dans une méta-analyse

Abonnez-vous en ligne!

Bulletin d'abonnement disponible page 220

www.edimark.fr

récente, et par ailleurs une incidence globale d'ischémie aiguë comprise entre 2,7 et 3 %. Pour le sunitinib, l'incidence globale de l'ICC est retrouvée entre 2,7 et 11 % dans la littérature. L'ICC répond bien au traitement, mais est irréversible. L'HTA semble être, là aussi, l'un des facteurs prédominants, avec une augmentation de la pression artérielle (supérieure à 150/100 mmHg) de 47 %, et 17 % de grades III dans une étude rétrospective (1, 2).

5 fluoro-uracile (5-FU)

Le 5-FU intraveineux est responsable d'ischémies aiguës dont l'incidence globale est comprise entre 1 et 68 % dans la littérature (différence importante liée aux divers types d'administration et à la variété des définitions de l'ischémie). Celles-ci se traduisent essentiellement par des douleurs thoraciques ressemblant à celles de l'angine de poitrine et, plus rarement, par des cas d'infarctus du myocarde (2). Néanmoins, elles passent souvent inaperçues et un traitement spécifique ou préventif n'est pas délivré, car il peut entraîner des troubles cardiaques à long terme du type ICC. Pour la capécitabine, l'incidence globale d'ischémie aiguë est retrouvée entre 3 et 9 %, avec les mêmes caractéristiques (2).

Dans le même ordre d'idées, les traitements pouvant entraîner une ischémie aiguë sont essentiellement le paclitaxel (incidence globale comprise entre 1 % et 5 %), le docétaxel (incidence globale de 1,7 %) et l'erlotinib (incidence globale de 2,3 %) [2].

La radiothérapie

Des complications cardiaques à type de fibrose myocardique, de problèmes valvulaires (surtout à gauche) et de dommages de l'endothélium ont été décrits : elles sont relativement importantes et dues à des techniques de radiothérapie inadaptées. La modernisation des techniques de radiothérapie par l'introduction progressive des accélérateurs linéaires ainsi que l'utilisation de plus en plus importante des électrons et des repérages scanographiques avec la réalisation de dosimétries "prévisionnelles" permettant de limiter, selon des critères précis, les doses au poumon et surtout au cœur, ont permis une quasi-disparition de ces effets néfastes, avec désormais un risque de complications cardiaques inférieur à 1 %, surtout si un traitement antérieur par anthracyclines a été administré (14, 15).

La radiothérapie concomitante au traitement par trastuzumab est tout à fait possible. Il n'a pas été retrouvé de majoration de la cardiotoxicité (11, 14, 15).

Surveillance

Bien que différents référentiels existent pour de nombreux traitements cardiotoxiques, peu de données sont disponibles pour dépister ou suivre les cardiotoxicités liées aux chimiothérapies. L'importance de ce suivi est évidente pendant et après le traitement. Les recommandations fondées sur des preuves font défaut. De ce fait, le suivi sous traitement, la fréquence de sa réalisation et les techniques utilisées varient énormément dans les protocoles de recherche et dans la pratique quotidienne.

Les objectifs de la surveillance cardiologique sont de détecter au plus tôt les événements cardiologiques. Cette surveillance s'exerce dès le début du traitement anticancéreux afin de réduire au minimum le nombre de complications (et surtout l'insuffisance cardiaque terminale), d'adapter la surveillance post-traitement, d'instaurer des mesures de prévention, voire de modifier le traitement.

La mesure de la FEVG, par scintigraphie ou échographie cardiaque, donne une évaluation de la fonction systolique cardiaque. Elle est largement utilisée dans le diagnostic et la surveillance des ICC. Néanmoins, elle n'est pas sensible pour la détection préclinique des troubles cardiaques.

Il n'y a pas de définition standard des baisses attendues de la FEVG. On retrouve tout de même dans de nombreux essais les taux suivants : une diminution de la FEVG soit de 20 % ou plus par rapport à la FEVG initiale, jusqu'à une valeur finale de 50 % ou plus, soit de 10 % ou plus par rapport à la FEVG initiale, jusqu'à une valeur finale inférieure à 50 %.

La scintigraphie cardiaque est hautement reproductible et peu dépendante de l'observateur. Elle permet une analyse essentiellement de la FEVG et une analyse du remplissage. Elle ne rend pas compte de la fonction diastolique. Il s'agit tout de même d'une technique irradiante, avec un certain coût (2, 16).

L'échographie cardiaque permet une étude des fonctions systoliques et diastoliques cardiaques. La FEVG est, bien sûr, déterminée par l'échographie, mais ce sont les mesures diastoliques qui sont probablement les plus sensibles pour diagnostiquer les troubles précoces de la fonction cardiaque, notamment par la mesure de la fraction de raccourcissement, qui se retrouve alors diminuée. Les évaluations de ces

fractions de raccourcissement sont intéressantes, mais des travaux plus importants sont nécessaires pour mieux les codifier. Malheureusement, ces mesures sont "opérateur-dépendantes" et faiblement reproductibles, malgré un faible coût et une absence d'irradiation (2, 16).

Les marqueurs biochimiques sont très attractifs par leur simplicité d'emploi. L'élévation du taux plasmatique de la troponine I semble être corrélée à une altération précoce de la fonction cardiaque et pourrait être un facteur prédictif de la cardiotoxicité liée aux chimiothérapies lors de dosages itératifs réalisés pendant le traitement. De même, l'augmentation du *N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide* (NT-pro-BNP) semble être corrélée à une altération précoce de la fonction cardiaque, en raison d'une meilleure corrélation avec la fonction diastolique que systolique. Cela a été retrouvé chez des patients en cours de chimiothérapie (2, 16). Ces résultats attractifs nécessitent confirmation avant l'utilisation de ces biomarqueurs en routine clinique. Par ailleurs, le dosage de l'endothéline 1 comme marqueur précoce n'a pas été confirmé. D'autres marqueurs des dommages de l'endothélium sont en cours d'identification (16).

La biopsie endomyocardique au niveau du ventricule droit par cathétérisme cardiaque reste la méthode la plus sensible et spécifique, mais aussi la plus précoce et la plus fiable, pour établir la cardiotoxicité. Néanmoins, elle est à réserver aux cas où un diagnostic différentiel est nécessaire du fait de ses inconvénients techniques et de son caractère invasif (2, 16, 17).

L'IRM est une méthode reproductible d'évaluation des structures cardiaques, y compris les coronaires et le péricarde. De plus, un calcul de la FEVG est possible, ainsi que la détection de légères zones de lésions irréversibles du myocarde après injection de gadolinium. Une étude a été menée chez des patientes suivies pour un cancer du sein et les résultats sont intéressants. Il ne s'agit là que d'un début et de plus amples investigations sont nécessaires (16, 17).

Il ne faut pas oublier la surveillance des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires préexistant au traitement.

Prise en charge

La prise en charge de ces cardiotoxicités retardées est multiple. Elle comprend essentiellement leur prévention, multifactorielle. De plus, ces cardiotoxicités doivent être détectées le plus précocement possible,

afin d'intervenir au plus tôt, y compris pendant le traitement, d'où l'importance de la surveillance. La prise en charge fait ensuite appel aux traitements généraux de l'insuffisance cardiaque.

La prévention

Il s'agit tout d'abord d'identifier les patients à risques : âge supérieur à 70 ans, radiothérapie médiastinale, maladie cardiaque préexistante, HTA, obésité, maladie hépatique, troubles lipidiques, diabète, tabac, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire (1, 2, 11, 16). Une fois les risques identifiés, il faut les corriger si possible : instaurer ou adapter un traitement antidiabétique, antihypertenseur... Cela fait partie du bilan cardiaque initial avant le traitement, et des données sont à surveiller tout au long du traitement puis après.

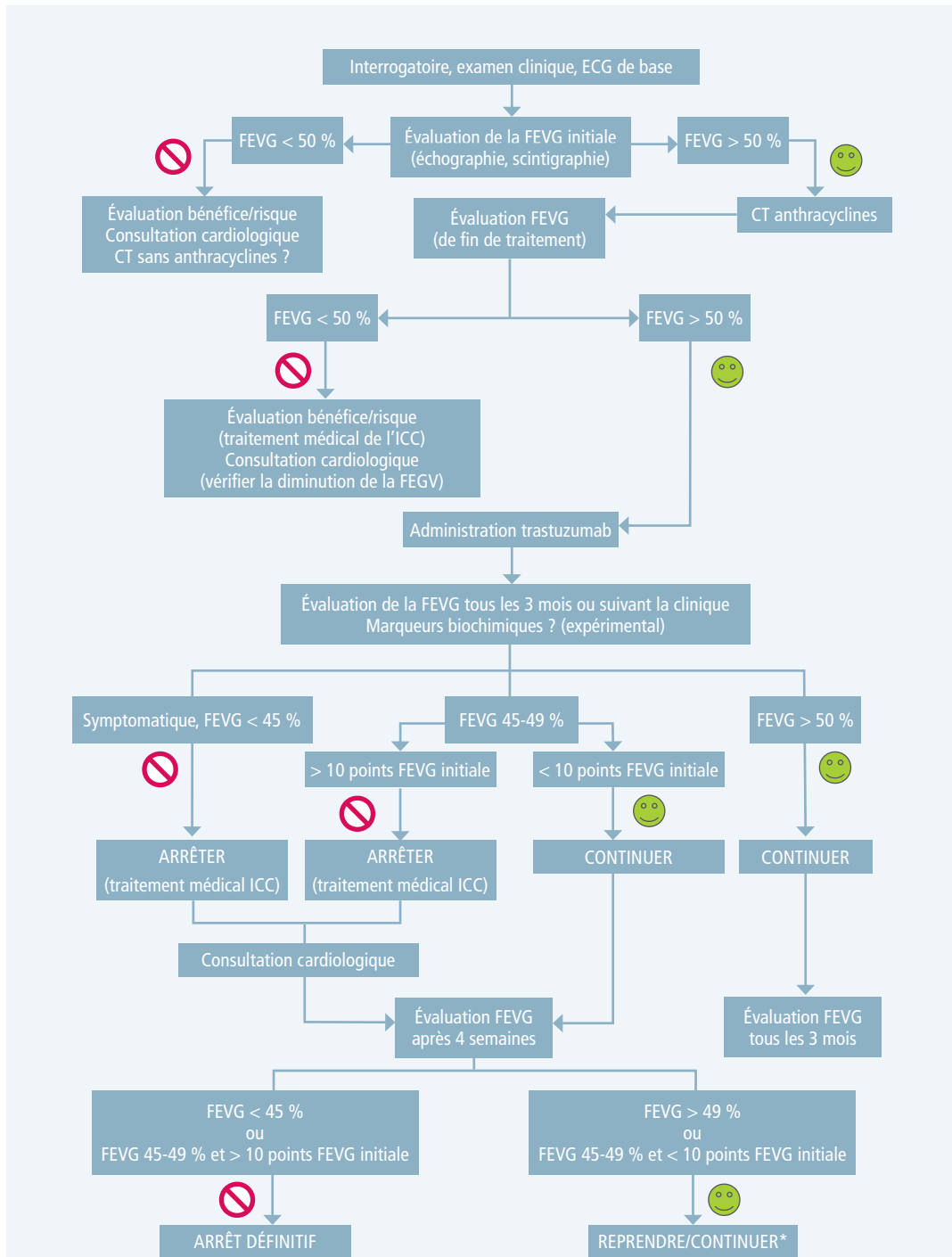
La prévention passe ensuite par une **surveillance régulière** de la cardiotoxicité, comme définie auparavant.

Dans le cadre d'un **traitement par anthracyclines** (1, 2, 11, 17) :

- Il faut bien respecter les doses cumulatives maximales.
- Il a été montré que l'allongement de la durée de perfusion entraînait une diminution de la cardiotoxicité, sans par ailleurs de bénéfice retrouvé sur le taux de réponse et la SG, mais au prix d'autres toxicités.
- Il est possible d'utiliser un cardioprotecteur, le dexrazoxane, chélateur du fer empêchant la formation de radicaux libres. Malgré son efficacité prouvée, certaines études suggèrent qu'il pourrait diminuer l'efficacité de la chimiothérapie. Il a donc été recommandé par l'ASCO en 2007 de ne pas l'utiliser en situation adjuvante. On pourra l'utiliser si la DTC de doxorubicine est supérieure à 300 mg/m² et s'il existe un possible bénéfice à la poursuite de la doxorubicine. Si la DTC de doxorubicine est supérieure à 300 mg/m² en adjuvant et que la doxorubicine est reprise en métastatique, on considérera le risque de diminution d'une réponse tumorale, ou on évaluera l'association à l'épirubicine dans le cancer du sein avancé, si l'épirubicine doit être poursuivie.
- L'utilisation des anthracyclines liposomales, moins cardiotoxiques, est aussi efficace que les autres anthracyclines dans certains cas, dans le cadre de leur AMM.
- Il faut développer des protocoles utilisant moins d'anthracyclines, voire pas du tout, et les préférer chez les patients à risque cardiovasculaire, tout en n'oubliant pas le risque carcinologique.

Références bibliographiques

1. Raschi E, Vasina V, Ursino MG et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther* 2010; 125(2):196-218.
2. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(24): 2231-47.
3. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS et al. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11): 2869-79.
4. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(11): 3502-8.
5. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herwan EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005; 131(5):561-78.
6. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):440-9.
7. Sparano JA, Makhsan AN, Semi-glazov VF et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2009; 27(27):4522-9.
8. Harris L, Batist G, Belt R et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94(1):25-36.
9. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(5):1444-54.
10. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.



FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; CT : chimiothérapie ; ICC : insuffisance cardiaque congestive.

* En cas de reprise de traitement après une interruption liée à une perturbation de la FEVG, cette dernière doit être contrôlée toutes les 4 semaines.

Figure 1. Approche multidisciplinaire de la surveillance cardiologique dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein HER2+++. Cette approche tient compte de l'état de l'art des recommandations cliniques pour l'utilisation du trastuzumab (Jones et al. 2009) Raschi E et al. Anticancer drugs and toxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther* (2009), doi:10.1016/j.pharmthera.2009.10.002.

Dans le cadre d'un **traitement par trastuzumab** (1, 2, 11, 12), il existe un arbre décisionnel pour son utilisation du fait de la réversibilité potentielle de la cardiotoxicité (figure 1). De plus, des schémas sans utilisation d'anthracyclines sont développés.

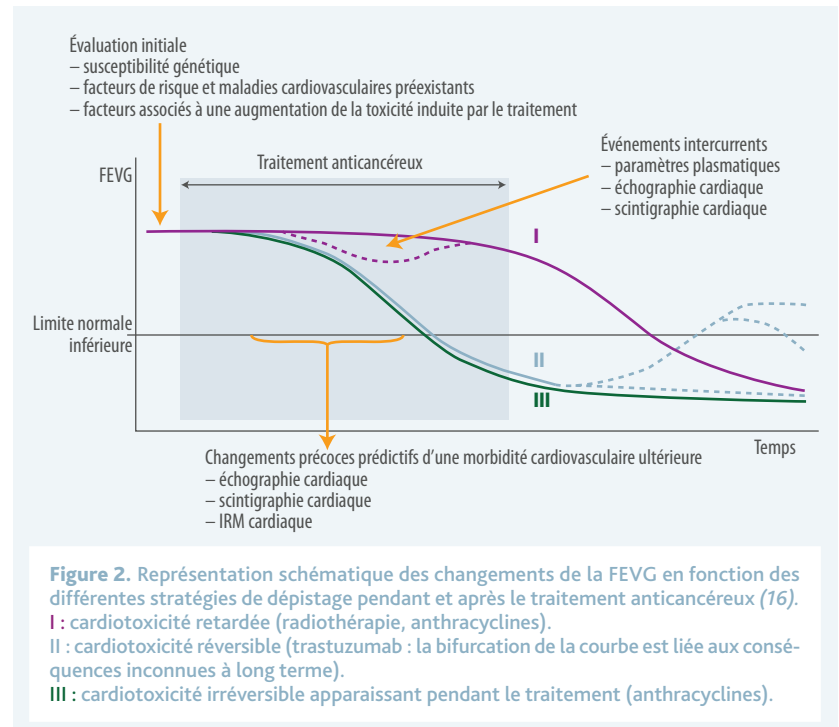
Le traitement de l'insuffisance cardiaque chimio-induite (1, 2, 11, 12, 16)

Il repose sur les mêmes principes que le traitement de l'insuffisance cardiaque "classique". Le traitement médicamenteux comporte l'association des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone. Ces traitements permettent une stabilisation, voire une amélioration, de la fonction cardiaque. L'utilisation des diurétiques et des digitaux permet une amélioration des symptômes. L'éducation des patients est par ailleurs primordiale, avec la nécessité de contrôler les autres pathologies cardiovasculaires, un régime pauvre en sodium, et la lutte contre les différents facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans le cas de l'HTA induite par le bévacizumab, le sunitinib et le sorafénib, le traitement comprend souvent plusieurs antihypertenseurs. L'arrêt du traitement ne doit pas être systématique, car l'apparition d'une HTA de grade III serait corrélée à une meilleure réponse. Le traitement de première intention est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (1, 2).

Conclusion

L'impact de l'ICC liée aux traitements anticancéreux est donc fréquent. L'ICC ne remet pas en cause l'utilisation de ces traitements, mais leur indication doit être bien pesée, surtout dans les situations adjuvantes, où l'apport de la chimiothérapie ne doit pas transformer un risque de rechute en un risque accru d'ICC. La surveillance actuelle des patients sous traitement anticancéreux à risque de cardiotoxicité repose essentiellement sur la mesure de la FEVG, qui sous-estime largement les troubles cardiaques du fait de perturbations infracliniques non détectables. Ces perturbations infracliniques sont mieux évaluées par la fonction diastolique que par la fonction systolique, et des techniques d'évaluation se mettent en place, avec notamment le calcul de la fraction de raccourcissement sous échographie. De plus, il y a des résultats prometteurs et déjà bien avancés



dans la détermination de marqueurs biochimiques (troponine I, NT-pro-BNP), et des travaux sont en cours pour l'IRM. Toutes ces techniques sont complémentaires et vont permettre, à terme, une évaluation plus précise de la fonction cardiaque avant, pendant, et après le traitement (figure 2). La surveillance cardiologique est actuellement essentiellement réalisée pendant le traitement, même s'il n'existe pas de réel consensus. En revanche, la surveillance, une fois le traitement terminé, est encore moins établie et se fait actuellement au cas par cas en pratique clinique courante.

Une fois l'insuffisance cardiaque établie, son traitement dépend de l'origine de la cardiotoxicité. Ainsi, pour le trastuzumab, elle est partiellement réversible. Dans les autres cas, soit essentiellement avec les anthracyclines, elle est irréversible et progressive. Les traitements médicaux permettent une amélioration, mais restent limités et perdent en efficacité avec le temps. C'est pourquoi la prévention est essentielle pour gérer au mieux ces complications. La prise en charge des complications cardiaques à long terme doit se faire en étroite collaboration entre les oncologues et les cardiologues, surtout si elle arrive après une dizaine d'années, lorsque le suivi oncologique est beaucoup moins fréquent chez les patients en rémission complète. Elle fait partie de la gestion de la sortie de la maladie cancéreuse, qui est actuellement au cœur du nouveau Plan cancer. ■



11. Mackey J, Mcleod D, Ragaz J et al. Adjuvant targeted therapy in early breast cancer. *Cancer* 2009; 115(6):1154-68.

12. Martín M, Esteva FJ, Alba E et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist* 2009; 14(1):1-11.

13. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006; 24(25): 4107-15.

14. Adamowicz K, Marezewska M, Jassem J. Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(5):409-16.

15. Cutuli B. Breast cancer irradiation in elderly. *Cancer Radiother* 2009; 13(6-7):615-22.

16. Altena R, Perik PJ, Van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietewa JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009;10(4): 391-9.

17. Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol* 2009;20(5):816-27.