

E. FERRARI¹, M. NAMER²

1 Service de Cardiologie, Hôpital Pasteur, CHU, NICE.

2 Centre d'Oncologie, MOUGINS.

Du nouveau dans la prévention de la cardiotoxicité des chimiothérapies ?

Le cancer est la seconde cause de mortalité dans les pays riches. Les outils thérapeutiques efficaces contre le cancer ne sont pas légion. Les anthracyclines font partie de ces traitements qui ont fait faire de grands progrès dans beaucoup de tumeurs.

La cardiotoxicité des anthracyclines est un fait connu. Elle représente un problème important puisqu'elle limite grandement les utilisations et les doses d'un traitement anticancéreux particulièrement efficace.

Le problème de la surveillance de la cardiotoxicité fait partie de ces situations qui ont été appréhendées trop vite en l'absence de tout raisonnement factuel.

Toute nouveauté dans ce domaine apparaît donc intéressante. Mais dans un domaine où les données solides sont rares, il faut rester prudent. Le raisonnement a pu être le suivant : les anthracyclines présentent un risque de toxicité cardiaque ; nous avons des moyens faciles pour surveiller la fonction myocardique de nos patients...

Donc utilisons-les et contre-indiquons toutes les situations où les paramètres de cette surveillance bougeront. La pratique montre que cette méthode ne "marche pas" et que d'autres options sont nécessaires.

Il est nécessaire de distinguer deux phases fondamentalement différentes dans la surveillance des patients traités par une chimiothérapie cardiotoxique : la surveillance pendant le traitement et celle au long cours.

■ LA SURVEILLANCE CARDIAQUE AU LONG COURS APRES TRAITEMENT

Elle ne pose pas de problème d'interférence de décision, en ce sens qu'elle n'interfère plus avec le traitement oncologique initial mais peut encore influencer sur la décision d'une reprise du traitement par anthracyclines. Incontestablement, des complications cardiaques tardives peuvent survenir après un traitement anticancéreux [1-4]. Il est souvent difficile de faire la part des choses entre ce qui est attribuable aux anthracyclines, à d'autres chimiothérapies ou à la radiothérapie. Bien que de plus en plus rare avec les protocoles de traitements récents, la radiothérapie peut entraîner des troubles conductifs, des sténoses coronaires, des valvulopathies ou des insuffisances cardiaques, là aussi tardives.

Pour toutes ces raisons, les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie doivent être suivis régulièrement sur le plan cardiologique. La fréquence de ce suivi doit être individualisée par rapport aux traitements qui auront été ou sont utilisés. Au décours de la chimiothérapie, sans symptomatologie cardiaque ni facteurs de risques particuliers, **une consultation cardiologique avec électrocardiogramme de surface et échocardiographie paraît souhaitable lors des 6 premiers mois, puis de façon plus espacée** : 1 fois par an pendant 5 ans, puis tous les 2 ans par exemple [5].

■ SURVEILLANCE PENDANT LE TRAITEMENT

Elle pose un réel problème, car elle est censée se faire en même temps qu'un traitement par ailleurs difficile, et surtout elle peut amener à des conclusions dramatiques.

- ▶ Des recommandations concernant la surveillance de la cardiotoxicité des anthracyclines ont été proposées mais jamais validées. Elles sont très discutées et pourraient être contre-productives.
- ▶ La sélection d'un groupe de patients à haut risque d'atteinte cardiaque après la fin de la chimiothérapie pourrait permettre de cibler une surveillance, voire débiter un traitement préventif.
- ▶ La piste du bénéfice d'un traitement préventif par bêtabloquants ou IEC doit être étayée.

Des recommandations concernant la surveillance de la cardiotoxicité des anthracyclines ont été élaborées en 1992, destinées à l'origine à des enfants [6]. Elles proposaient, pendant le traitement par anthracyclines, d'évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche par l'échocardiographie ou les isotopes, et d'adapter le traitement ou la fréquence de la surveillance selon les modifications éventuelles de la FE en s'aidant si nécessaire de la biopsie myocardique. Ces recommandations n'ont jamais été validées (niveau de recommandations = avis d'experts). Elles ont été et restent très discutées, et sont accusées d'un potentiel effet délétère.

Certains travaux ont essayé d'évaluer l'utilité de ces recommandations. L'étude de Jensen qui a voulu évaluer, en aveugle, chez 120 patients leur bénéfice éventuel conclut à sa totale inefficacité [7]. Swain, dans son travail rétrospectif sur 3 essais cliniques colligeant les événements cardiaques, conclut que la FE n'est pas un indicateur suffisant pour prédire l'insuffisance cardiaque des patients recevant des anthracyclines. Dans un travail sur 135 patientes présentant un cancer du sein, Nielsen arrive à la même conclusion [8].

Des marqueurs de l'atteinte précoce du myocarde ont été recherchés qui essayent d'identifier les patients à risque. Les anomalies de la fonction diastolique du VG [9], l'élévation de la troponine [10] ou des peptides natriurétiques [11], ont été corrélées à la survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique ultérieure.

Ces indicateurs peuvent, en effet, permettre d'individualiser une population à plus haut risque d'incidence cardiaque ultérieure, mais à distance de la fin du traitement chimiothérapique. La corrélation se fait le plus souvent entre un paramètre mesuré en fin de traitement et les événements cardiaques sur un suivi de quelques mois à plusieurs années. En ce sens, si leur dosage était standardisé, ils pourraient être pris en compte par exemple pour le choix de la reprise d'une chimiothérapie par anthracyclines.

En revanche, les modifications de ces mêmes marqueurs pendant une chimiothérapie ne peuvent être prises en compte pour un éventuel changement de traitement en cours de protocole sous peine d'obérer les chances de rémission ou de guérison.

Cette position s'explique par la non disponibilité, à ce jour, d'un test suffisamment sensible et spécifique. En effet : un paramètre corrélé à la survenue d'une insuffisance cardiaque dans 80 % des cas détecterait 8 patientes sur 10 qui présenteraient ultérieurement une cardiopathie. 20 % ne le seraient pas. La spécificité n'étant jamais optimale, cela signifie aussi que le test sera faussement positif dans un certain nombre de cas. Des décisions graves d'arrêt de chimiothérapie risquent alors d'être prises du fait de ces faux positifs. 10 % de faux positifs risquent de faire plus de tort que 80 % de vrais positifs. Pour une incidence d'insuffisance cardiaque de 5 % et dans une cohorte de 1 000 patients, le test va détecter 40 patientes parmi les 50 qui vont développer une insuffisance cardiaque (80 % des 50 patients qui développeront une toxicité cardiaque sur la population totale de 1 000 patients). Il va en laisser passer 10 (20 % des 50 insuffisances cardiaques attendues) et surtout il va faire arrêter à tort le traitement chez... 100 patients (10 % de 1 000). Il est donc essentiel de connaître précisément les VPP et VPN d'un éventuel test utilisé dans le cadre de la surveillance cardiaque des anthracyclines avant d'en tirer des conclusions trop hâtives.

■ LA SURVEILLANCE EN FIN DE TRAITEMENT

En revanche, et avant que n'apparaissent des modifications de l'échocardiographie ou de la FE isotopique facilement interprétables, ces marqueurs pourraient permettre d'identifier une population (ayant terminé sa chimiothérapie) à plus fort risque de dysfonction myocardique ultérieure. Cardinale *et al.* [12] utilisent la troponine I en fin de traitement chez des patients (dont 45 % ont été traités pour un cancer du sein) ayant reçu de fortes doses de chimiothérapie (dose moyenne de 490 mg/m² d'antracyclines). Sur 703 patients, 30 % ont une troponine I positive en fin de chimiothérapie (Cardinale). Parmi eux, 30 % conservent une troponine I positive à 1 mois. Dans ce sous-groupe de patients qui gardent 2 troponines positives immédiatement après la chimiothérapie et à 1 mois, les auteurs constatent une plus forte prévalence d'événements cardiaques après un suivi de 20 ± 13 mois. La spécificité du test n'est pas optimale (on constate une baisse de la FE de 15 % chez 12 des patients (2,4 %) qui n'augmenteront jamais leur tropo-

nine). Le moment idéal de la mesure de la troponine est totalement arbitraire. La troponine prise en compte est celle dosée après la fin du traitement et ne permet donc pas de modifier la stratégie anticancéreuse. La même équipe, dans une étude randomisée, monocentrique, ouverte, portant sur 114 patients dont 75 % ayant reçu une antracycline, avec une DTC de 330 mg/m² [13], montre qu'un **inhibiteur de l'enzyme de conversion** pourrait prévenir la baisse de la FE (0 % de baisse de FE chez les 56 patients ayant élevé leur troponine en fin de chimiothérapie et traités par IEC vs 43 % parmi les 58 patients sans traitement IEC).

Ces résultats, s'ils nécessitent confirmation (étude monocentrique en ouvert qui a inclus peu de malades), introduisent le concept d'individualisation d'un sous-groupe à risque de développer une toxicité cardiaque a posteriori. Il n'y a alors pas de risque de faire arrêter à mauvais escient des traitements en cours. Cela évite des examens coûteux répétitifs non validés. Enfin, ce concept autoriserait la mise en route de traitements peu risqués : IEC pour cette équipe, bêtabloquants pour d'autres...

En effet, un autre récent travail a testé le bienfait d'un **bêtabloquant** (le carvedilol) dans la prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines [14]. L'étude a été menée en Turquie sur un seul centre. 50 patients devant recevoir des anthracyclines ont été randomisés : 25 bénéficiaient de 12,5 mg de carvedilol, 25 prenaient du placebo. L'âge moyen de ces patients était de 47 ans. 85 % étaient des femmes. Les cancers considérés étaient essentiellement des cancers du sein et des lymphomes. La dose d'anthracycline utilisée a été importante (525 mg/m² d'adriamycine), ce qui suggère un problème oncologique, puisque la dose habituelle est plutôt de l'ordre de 400 mg/m². A 6 mois, cette équipe constate une moindre fréquence de la baisse de la FE dans le groupe bêtabloquant. La FE passe de 70 % à 69 % chez les patients bêtabloqués et de 69 % à 52 % chez ceux ne bénéficiant pas de bêtabloquant.

Bien que publié dans le *Journal of American College of Cardiology*, ce travail doit être interprété avec beaucoup de prudence. Son intérêt tient... essentiellement à la pauvreté des données cliniques dans ce domaine. Nous en sommes malheureusement à un point où les données scientifiques sont tellement rares que la moindre d'entre elles doit être publiée, car il peut s'agir d'une piste intéressante. En effet, sur cette étude monocentrique, les résultats avancés sont intéressants. Mais combien avons-nous eu d'études en cardiologie, sur des petites séries, qui semblaient mon-

trer des résultats "extra-ordinaires" avant que leurs conclusions n'aient été infirmées par le jugement d'un essai de juste envergure ? On peut en effet facilement calculer (Jussieu.fr.biosta TGV) que pour montrer un bénéfice de 5 % sur la fraction d'éjection à 6 mois, le nombre de patients nécessaire serait de... plus de 4 000.

■ CONCLUSION

Ces **DEUX** nouveaux concepts exposés sont intéressants. Mais nous aurions tort de nous précipiter vers une application pratique quotidienne trop rapide. Le problème est un peu plus complexe : sait-on la valeur de la modification de ces paramètres ? A-t-on évalué la signification précise (valeur prédictive) d'une troponine qui augmente après une chimiothérapie ? Surtout, a-t-on pesé la "perte de chances" (en termes de résultat oncologique) que l'on fait prendre à un patient lorsqu'on contre-indique une anthracycline ? Enfin, quel est le rapport coût/bénéfice d'une surveillance ? Beaucoup de travail reste à faire. ■

Bibliographie

1. STEINHERZ LJ *et al.* Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 1991 ; 266 : 1 672-7.
2. LIPSHULTZ SE *et al.* Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*, 1991 ; 324 : 808-15.
3. FERRARI E *et al.* Complications cardiaques de la radiothérapie. *Ann Med Interne*, 1993 ; 144 : 23-7.
4. FERRARI E *et al.* Bloc auriculo-ventriculaire radique 18 ans après radiothérapie pour une maladie de Hodgkin. *Presse Med*, 1990 ; 19 : 1 463-4.
5. FERRARI E *et al.* Cardiotoxicité des anthracyclines dans le contexte du cancer du sein. *In* : Cancer du Sein, 2007. Ed. Springer, pp. 527-51.
6. LIPSHULTZ SE *et al.* Monitoring for anthracycline cardiotoxicity. *Pediatrics*, 1994 ; 93 : 433-7.
7. JENSEN BV *et al.* Functional monitoring of anthracyclin cardiotoxicity : a prospective, blinded, long term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*, 2002 ; 13 : 699-709.
8. NIELSEN D *et al.* Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 1990 ; 8 : 1 806-10.
9. MARCHANDISE B *et al.* Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*, 1989 ; 118 : 92-8.
10. HERMAN EH *et al.* Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res*, 1998 ; 58 : 195-7.
11. NOUSIAINEN T *et al.* Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med*, 2002 ; 251 : 228-34.
12. CARDINALE D *et al.* Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004 ; 109 : 2 749-54.
13. CARDINALE D *et al.* Prevention of high dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high risk patients by angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2006 ; 114 : 2 474-81.
14. KALAY N *et al.* Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 2 258-62.