

Revue générale

Traitements anticancéreux et toxicité cardiovasculaire

La Société Européenne de Cardiologie a publié un “*position paper*” sur la toxicité cardiovasculaire des traitements anticancéreux en septembre 2016 [1].

Les avancées dans le traitement des cancers ont conduit à une amélioration de la survie, mais elles ont aussi augmenté la morbidité et la mortalité dues aux effets secondaires directs du traitement sur le fonctionnement cardiovasculaire. Le présent document passe en revue les différentes étapes de la surveillance cardiovasculaire et de la prise de décision avant, pendant et après un traitement anticancéreux ayant des effets secondaires cardiovasculaires potentiels.



F. DELAHAYE
Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Complications cardiovasculaires des traitements anticancéreux : physiopathologie et prise en charge

1. Dysfonction myocardique et insuffisance cardiaque

● Physiopathologie et présentation clinique

La dysfonction ventriculaire gauche (DVG) et l'insuffisance cardiaque (IC) sont des effets secondaires assez fréquents et sévères des traitements anticancéreux. La prédiction de l'incidence de la DVG est difficile parce que les

patients qui ont un cancer typiquement reçoivent plusieurs médicaments potentiellement cardiotoxiques et parfois une radiothérapie thoracique. Le **tableau I** fournit une vue d'ensemble de l'incidence de la DVG avec diverses chimiothérapies.

>>> Anthracyclines

Il y a une variabilité considérable d'un patient à l'autre en matière de susceptibilité aux anthracyclines. La cardiotoxicité liée au traitement peut survenir aussi précocement que dès la 1^{re} dose. Si une dysfonction cardiaque associée aux anthracyclines est détectée précocement et traitée par les médicaments de l'IC, les patients ont souvent une bonne récupération fonctionnelle. À l'inverse, si le diagnostic est tardif, l'IC est typiquement difficile à soigner. Les facteurs de risque d'une cardiotoxicité liée aux anthracyclines sont listés dans le **tableau II**.

>>> Autres chimiothérapies conventionnelles

Le cyclophosphamide, le cisplatine, l'ifosfamide et les taxanes peuvent

Abréviations

5-FU : 5-fluorouracile	IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II	IL2 : interleukine 2
AVC : accident vasculaire cérébral	IMC : indice de masse corporelle
DVG : dysfonction ventriculaire gauche	IRM : imagerie par résonance magnétique
ECG : électrocardiogramme	T-DM1 : trastuzumab emtasine
FA : fibrillation atriale	TKI : inhibiteurs des tyrosine-kinases
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche	VEGF : facteur de croissance endothéliale vasculaire (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
HTA : hypertension artérielle	VG : ventricule gauche
IC : insuffisance cardiaque	

Revue générale

Médicament	Incidence (%)
Anthracyclines	
Dose-dépendante	
Doxorubicine (adriamycine)	
400 mg/m ²	3-5
550 mg/m ²	7-26
700 mg/m ²	18-48
Idarubicine (> 90 mg/m ²)	5-18
Épirubicine (> 900 mg/m ²)	0,9-11,4
Mitoxantrone (> 120 mg/m ²)	2,6
Anthracyclines liposomales (> 900 mg/m ²)	2
Agents alkylants	
Cyclophosphamide	7-28
Ifosfamide	
< 10 g/m ²	0,5
12,5-16 g/m ²	17
Antimétabolites	
Clofarabine	27
Agents antimicrotubules	
Docétaxel	2,3-13
Paclitaxel	< 1
Anticorps monoclonaux	
Trastuzumab	1,7-20,1 ^a
Bévacizumab	1,6-4 ^b
Pertuzumab	0,7-1,2
Petites molécules qui inhibent les tyrosine-kinases (TKI)	
Sunitinib	2,7-19
Pazopanib	7-11
Sorafénib	4-8
Dasatinib	2-4
Imatinib mésylate	0,2-2,7
Lapatinib	0,2-1,5
Nilotinib	1
Inhibiteurs du protéasome	
Carfilzomib	11-25
Bortézomib	2-5
Divers	
Évérolimus	< 1
Temsirolimus	< 1
^a Quand il est utilisé en association avec les anthracyclines et le cyclophosphamide.	
^b Chez les patients qui reçoivent concomitamment des anthracyclines.	

Tableau I : Incidence de la dysfonction ventriculaire gauche avec diverses chimiothérapies.

- Dose cumulée
 - Sexe féminin
 - Âge > 65 ans ou < 18 ans
 - Insuffisance rénale
 - Radiothérapie antécédente ou concomitante incluant le cœur
 - Chimiothérapie concomitante :
 - agents alkylants ou antimicrotubules
 - immunothérapies et thérapies ciblées
 - Antécédents :
 - maladie cardiaque comportant une augmentation du stress pariétal
 - HTA
 - facteurs génétiques
- ^a Anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine) ou anthracènediones (mitoxantrone).

Tableau II : Facteurs associés au risque de cardiotoxicité lors d'un traitement par anthracyclines^a.

induire une dysfonction myocardique et une IC. La contribution de chaque agent dans les schémas thérapeutiques polymédicamenteux est souvent difficile à estimer. La cardiotoxicité du cyclophosphamide est relativement rare ; elle est surtout observée au moment de l'administration du médicament chez des patients recevant des doses élevées (> 140 mg/kg).

>>> Immunothérapies et thérapies ciblées

L'inhibition du récepteur HER2 avec soit des anticorps (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine [T-DM1]), soit des inhibiteurs de tyrosine kinase (lapatinib) a amélioré le pronostic des patients ayant un cancer HER2 positif. Le risque de cardiotoxicité est augmenté chez les patients qui ont des antécédents cardiaques ou un antécédent de traitement par anthracyclines (**tableau III**). Généralement, la cardiotoxicité n'est pas considérée comme liée au cumul des doses, et la DVG et l'IC sont habituellement réversibles avec l'arrêt du traitement anticancéreux et/ou les traitements de l'IC.

Agent	Facteurs de risque
Composés anti-HER2	
Anticorps • Trastuzumab • Pertuzumab • T-DM1 Inhibiteurs des tyrosine-kinases • Lapatinib	• Administration d'anthracyclines antécédente ou concomitante (intervalle court entre le traitement par anthracyclines et le traitement anti-HER2) • Âge > 65 ans • IMC > 30 kg/mg² • DVG antécédente • HTA • Antécédent de radiothérapie
Inhibiteurs du VEGF	
Anticorps • Bévaccizumab • Ramucirumab	• IC préexistante, coronaropathie significative ou valvulopathie du cœur gauche (par exemple, insuffisance mitrale), cardiopathie ischémique chronique • Prescription antécédente d'anthracyclines
Inhibiteurs de la tyrosine kinase • Sunitinib • Pazopanib • Axitinib • Neratinib • Afatinib • Sorafénib • Dasatinib	• HTA • Cardiopathie antécédente

Tableau III : Facteurs associés au risque de cardiotoxicité des agents anti-HER2 et des inhibiteurs du VEGF.

>>> Inhibition de la voie du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF)

Certains des inhibiteurs du VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) peuvent causer des effets secondaires cardiaques, réversibles ou irréversibles, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés avec ou après les chimiothérapies conventionnelles. Le risque des inhibiteurs des tyrosine-kinases relativement spécifiques (axitinib) est similaire à celui des inhibiteurs des tyrosine-kinases relativement non spécifiques (sorafénib, sunitinib, pazopanib, vandétanib). Les inhibiteurs du VEGF causent une hypertension artérielle (HTA) substantielle qui peut affecter la fonction cardiaque. Si une dysfonction cardiaque survient, un pourcentage élevé est réversible avec un traitement soigneux de l'IC.

>>> Inhibition de la tyrosine kinase BCR-ABL

Des premiers rapports ont montré une association entre un traitement par imatinib, nilotinib ou ponatinib et les événements cardiovasculaires.

>>> Inhibition du protéasome

Le bortézomib et le carfilzomib sont les deux médicaments disponibles pouvant causer une dysfonction cardiaque. L'incidence de l'IC avec le bortézomib est relativement basse (jusqu'à 4 %) comparée à celle avec le carfilzomib (jusqu'à 25 %), bien que cela soit parfois aggravé par l'utilisation concomitante de corticoïdes.

>>> Radiothérapie

L'incidence réelle de la cardiotoxicité induite par les radiations est difficile à évaluer pour plusieurs raisons :

- le long délai entre l'exposition et l'expression clinique de la maladie ;
- l'utilisation concomitante d'une chimiothérapie cardiotoxique ;
- les améliorations continues des techniques d'irradiation ;
- les changements de populations traitées ;
- l'absence d'attribution d'une maladie cardiaque à une radiothérapie antécédente malgré une augmentation de la connaissance par les cardiologues de ses effets secondaires à long terme.

Une dysfonction systolique et une IC sont observées lorsque la radiothérapie est associée aux anthracyclines. Elle peut aussi être aggravée par une valvulopathie et/ou une coronaropathie radio-induite. Enfin, elle peut évoluer pendant des années.

● **Prise en charge diagnostique et thérapeutique**

>>> Dépistage, stratification du risque et stratégie de détection précoce

La première étape est l'identification des patients au plus haut risque de cardiotoxicité, avec une évaluation de base, soigneuse, des facteurs de risque cardiovasculaire (**tableau IV**). Cependant, le jugement clinique est requis lors de l'évaluation du risque au niveau de l'individu du fait de l'absence de score de risque validé prospectivement. L'évaluation de base du risque est souvent faite par l'équipe d'oncologie, mais l'avis d'un spécialiste en cardio-oncologie est fortement recommandé chez les patients à haut risque. Les stratégies de dépistage et de détection d'une cardiotoxicité incluent l'imagerie cardiaque et

Revue générale

Atteinte myocardique actuelle	Facteurs de risque cardiovasculaire démographiques et autres
● IC (avec FEVG préservée ou réduite) ● DVG asymptomatique (FEVG < 50 % ou peptide natriurétique élevé [BNP > 100 pg/mL ou NT-proBNP > 400 pg/mL en l'absence de cause alternative]) ● Coronaropathie (antécédent d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, d'angioplastie ou de pontage coronaire, d'ischémie myocardique) ● Valvulopathie modérée ou sévère avec hypertrophie VG ou altération VG ● Cardiopathie hypertensive avec hypertrophie VG ● Cardiomyopathie hypertrophique ● Cardiomyopathie dilatée ● Cardiomyopathie restrictive ● Sarcoidose cardiaque avec atteinte myocardique ● Arythmie cardiaque significative (par exemple, FA, tachyarythmie ventriculaire)	● Âge (< 18 ans ; > 50 ans pour le trastuzumab ; > 65 ans pour les anthracyclines) ● Antécédent familial de maladie cardiovasculaire prématurée (< 50 ans) ● HTA ● Diabète ● Hypercholestérolémie
Antécédent de traitement anticancéreux cardiotoxique	Facteurs de risque liés au mode de vie
● Anthracyclines ● Radiothérapie sur le thorax / le médiastin	● Tabagisme ● Alcoolisme ● Obésité ● Sédentarité

Tableau IV : Facteurs de risque de base de cardiotoxicité.

Technique	Critères diagnostiques actuellement disponibles	Avantages	Limitations majeures
Échocardiographie ● FEVG en trois dimensions ● FEVG en deux dimensions (Simpson) ● <i>Strain</i> longitudinal global	● FEVG : une diminution absolue de plus de 10 % à une valeur au-dessous de la limite normale inférieure suggère une cardiotoxicité ● <i>Strain</i> : une réduction relative de plus de 15 % peut suggérer un risque de cardiotoxicité	● Grande disponibilité ● Pas de radiations ● Évaluation de l'hémodynamique et des autres structures cardiaques	● Variabilité inter-observateurs ● Qualité des images ● <i>Strain</i> : variabilité entre les fabricants, contraintes techniques
Imagerie nucléaire	Une diminution absolue de plus de 10 % de la FEVG à une valeur au-dessous de 50 % identifie une cardiotoxicité	Reproductibilité	● Exposition cumulée aux radiations ● Informations limitées sur la structure et sur la fonction des autres structures cardiaques
IRM	Typiquement utilisée si les autres techniques ne sont pas diagnostiques ou pour confirmer la présence d'une DVG si la FEVG est limite	● Précision, reproductibilité ● Détection d'une fibrose myocardique diffuse en utilisant le T1/T2 <i>mapping</i> et l'évaluation de la fraction du volume extracellulaire	● Disponibilité limitée ● Adaptation du patient (claustrophobie, blocage respiratoire, temps d'acquisition long)
Biomarqueurs cardiaques ● Troponine I ● Troponine I ultrasensible ● BNP ● NT-proBNP	● Une augmentation identifie les patients recevant des anthracyclines qui peuvent bénéficier d'un traitement par IEC ● L'intérêt du dosage en routine du BNP ou du NT-proBNP pour la surveillance de patients à haut risque nécessite plus d'investigations	● Précision, reproductibilité ● Grande disponibilité ● Sensibilité élevée	● Données insuffisantes sur la signification d'augmentations modestes ● Variations selon la technique de dosage ● Le rôle pour une surveillance en routine n'est pas clairement établi

Tableau V : Outils diagnostiques proposés pour la détection d'une cardiotoxicité.

les biomarqueurs (**tableau V**). Le choix des examens dépend de l'expertise locale et de la disponibilité des examens. Plusieurs principes importants doivent être envisagés :

- la même modalité d'imagerie et/ou de biomarqueurs doit être utilisée pendant toute la période thérapeutique ; le changement de modalité d'imagerie ou de biomarqueurs est fortement découragé ;
- les modalités et tests qui ont la meilleure reproductibilité doivent être préférés ;
- les examens d'imagerie qui fournissent des éléments cliniques additionnels doivent être préférés (par exemple, fonction ventriculaire droite, pressions pulmonaires, fonction valvulaire, évaluation du péricarde) ;
- l'imagerie sans irradiation, de grande qualité, est préférable si elle disponible.

Le moment précis et la fréquence des examens d'imagerie et/ou des biomarqueurs dépendent du traitement spécifique du cancer, de la dose cumulée totale de chimiothérapie cardiotoxique, du protocole et de la durée d'administration et du risque cardiovasculaire de base du patient.

>>> Prise en charge cardiovasculaire des patients traités par anthracyclines

Chez les patients qui doivent avoir un traitement par anthracyclines, la fonction cardiaque doit être évaluée avant et à la fin du traitement. Si une dysfonction systolique ou une valvulopathie significative est trouvée, le cas du patient doit être discuté avec l'équipe d'oncologie, un traitement de l'IC doit être commencé et les options thérapeutiques sans anthracyclines doivent être envisagées.

Pour les traitements comportant des anthracyclines aux plus hautes doses et chez les patients qui ont un risque de base élevé, une évaluation de la fonction cardiaque plus précoce, après 1 dose cumulée de doxorubicine (ou équivalent) de 240 mg/m², doit être envisagée (**tableau VI**).

Médicaments	Cardiotoxicité relative	Incidence de l'IC > 5 % quand la dose cumulée excède (mg/m ²)
Perfusion rapide de doxorubicine	1	400
Épirubicine	0,7	900
Daunorubicine	0,75	800
Idarubicine	0,53	150

Tableau VI : Doses d'équivalence des anthracyclines, en prenant la doxorubicine en perfusion rapide comme la référence.

La mesure d'au moins un biomarqueur cardiaque – troponine ultrasensible ou peptide natriurétique – peut être envisagée avant le traitement, et le dosage de la troponine I ultrasensible lors de chaque cycle de traitement par anthracyclines a été proposé. Une élévation des biomarqueurs cardiaques identifie les patients à plus haut risque de cardiotoxicité qui peuvent bénéficier de mesures de prévention de la cardiotoxicité.

>>> Prise en charge cardiovasculaire des patients traités par un anti-HER2

Les patients recevant un traitement anti-HER2 reçoivent souvent, mais pas toujours, un traitement par anthracyclines avant la thérapie ciblée. Dans de tels cas, la surveillance doit commencer avant l'administration de l'anthracycline.

Un dépistage standard pendant le traitement dépend des protocoles locaux et des recommandations, mais typiquement la surveillance cardiaque est réalisée tous les 3 mois pendant le traitement par anti-HER2 et après la fin de ce traitement.

Plusieurs études ont montré une amélioration de la détection précoce d'une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) lorsque les dosages de troponine et l'échocardiographie "speckle tracking" sont faits tous les 3 mois pendant un traitement adjuvant par trastuzumab. Étant donné la variabilité du moment de la DVG induite par le trastuzumab, un dosage de la troponine lors de chaque cycle peut être envisagé chez les patients à risque de base élevé.

>>> Prise en charge cardiovasculaire des patients traités par des inhibiteurs du VEGF

Le moment optimal de la stratégie de surveillance pour les divers inhibiteurs du VEGF connus pour causer une dysfonction myocardique n'est pas encore clair. Après une évaluation de base, certains patients développent une DVG précoce après le début du traitement, alors que chez d'autres, cela est retardé pendant plusieurs mois. Si le risque de base est élevé, il peut être approprié d'envisager un suivi clinique précoce dans les 2 à 4 semaines après le début du traitement moléculaire ciblé.

Une étude d'observation suggère qu'une surveillance tous les 2-3 mois par la troponine, le NT-proBNP et l'échocardiographie détecte une toxicité myocardique chez 33 % des patients qui prennent un inhibiteur du VEGF pour un carcinome rénal.

>>> Stratégies de dépistage et de détection précoce

Une évaluation de base doit être envisagée chez les adultes exposés à des médicaments cardiotoxiques et/ou une radiothérapie thoracique afin d'évaluer le risque de base. Chez les patients à bas risque (échocardiographie de base normale, pas de facteur de risque clinique), une surveillance de la fonction VG doit être envisagée, avec une échocardiographie, tous les 4 cycles d'un traitement par anti-HER2, ou après 200 mg/m² de doxorubicine (ou équivalent).

Revue générale

Une surveillance plus fréquente peut être envisagée chez les patients qui ont une échocardiographie de base anormale et chez ceux qui ont un risque de base élevé (**tableau IV**). Une surveillance pendant toute la vie est maintenant recommandée chez les survivants après un cancer dans l'enfance et chez les patients qui ont eu une chimiothérapie avec des doses élevées d'anthracyclines (> 300 mg/m² de doxorubicine ou équivalent).

Chez les patients qui développent une cardiotoxicité pendant le traitement et chez ceux chez lesquels un traitement cardioprotecteur a été mis en place, une surveillance par échocardiographie peut être envisagée après 1 et 5 ans.

>>> Outils diagnostiques pour détecter une toxicité myocardique

Un ECG est recommandé chez tous les patients avant et pendant le traitement, notamment chez ceux qui reçoivent des médicaments allongeant la durée de QT (**tableaux VII et VIII**). L'échocardiographie est la méthode de choix pour la détection d'une dysfonction myocardique et d'autres effets secondaires d'un traitement anticancéreux. Une dysfonction cardiaque liée à un traitement anticancéreux est définie comme une diminution absolue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de plus de 10 % à une valeur au-dessous de la limite normale inférieure. Cette diminution doit être confirmée par des mesures répétées après 2-3 semaines, et elle peut être plus précisément catégorisée comme symptomatique ou asymptomatique, ou en termes de réversibilité. L'échocardiographie tridimensionnelle est associée à la meilleure reproductibilité pour la mesure de la FEVG par l'échocardiographie. L'imagerie de déformation est un outil prometteur pour la détection précoce d'une DVG secondaire à un traitement anticancéreux. Une réduction relative de plus de 15 % du *strain* longitudinal global par rapport à la valeur de base est considérée comme anormale et est un marqueur d'une DVG infraclinique précoce.

Médicaments	Allongement moyen de QT (ms)	Augmentation de QTc > 60 ms (%)	QTc > 500 ms (%)	Torsades de pointe (%)
Anthracyclines				
Doxorubicine	14	11-14	ND	ND
Inhibiteurs de l'histone-déacétylase				
Depsipeptide	14	20-23.8	ND	ND
Vorinostat	< 10	2,7-6	< 1	ND
Inhibiteurs des tyrosine-kinases				
Axitinib	< 10	ND	ND	ND
Bosutinib	ND	0,34	0,2	ND
Cabozantinib	10-15	ND	ND	ND
Crizotinib	9-13	3,5	1,3	ND
Dasatinib	3-13	0,6-3	< 1,4	ND
Lapatinib	6-13	11	6,1	ND
Nilotinib	5-15	1,9-4,7	< 1,2	ND
Pazopanib	ND	ND	2	< 0,3
Ponatinib	< 10	ND	ND	ND
Sorafénib	8-13	ND	ND	ND
Sunitinib	9,6-15,4	1-4	0,5	< 0,1
Vandétanib	36	12-15	4,3-8	Décrit, % ND
Vemurafénib	13-15	1,6	1,6	Décrit, % ND
Autres				
Arsenic trioxyde	35,4	35	25-60	2,5
ND : non disponible.				

Tableau VII : Médicaments anticancéreux associés à un allongement du QT et à des torsades de pointe.

Facteurs corrigibles	Facteurs non corrigibles
Désordres électrolytiques • Nausée et vomissement • Diarrhées • Traitement par un diurétique de l'anse • Hypokaliémie ($\leq 3,5$ mEq/L) • Hypomagnésémie ($\leq 0,66$ mmol/L) • Hypocalcémie ($\leq 2,12$ mmol/L) Hypothyroïdie	• Antécédent familial de mort subite (syndrome du QT long congénital occulte ou polymorphisme génétique) • Antécédent personnel de syncope • Allongement de la durée de QTc de base • Sexe féminin • Âge avancé • Cardiopathie • Infarctus du myocarde • Altération de la fonction rénale • Altération du métabolisme médicamenteux hépatique
Utilisation concomitante de médicaments qui allongent la durée de QT • Antiarythmique • Anti-infectieux • Antibiotique • Antifongique • Psychotrope • Antidépresseur • Antipsychotique • Antiémétique • Anti-histamine	

Tableau VIII : Facteurs de risque d'allongement de QT chez les patients qui ont un cancer.

Jusqu'à ce qu'une standardisation de l'imagerie de *strain* chez les différents fabricants soit complètement achevée, la recommandation actuelle est d'utiliser le même matériel pour le suivi des patients qui ont un cancer afin de faciliter l'interprétation des résultats.

L'évaluation de la fonction VG par imagerie nucléaire a été utilisée pendant des années. Cependant, elle n'est pas recommandée comme option première du fait de l'exposition aux radiations et de l'information limitée qu'elle apporte sur les structures et l'hémodynamique cardiaques.

L'IRM est l'examen de référence pour la quantification de la FEVG et un outil utile pour l'évaluation de la structure et de la fonction cardiaques. L'utilisation des capacités de caractérisation tissulaire uniques de l'IRM dépend du T2 et T1 *mapping* et de la quantification de la fraction de volume extracellulaire. Une fibrose diffuse liée aux anthracyclines ne peut pas être évaluée par des techniques conventionnelles avec rehaussement tardif du gadolinium.

L'utilisation des biomarqueurs cardiaques pendant une chimiothérapie cardiotoxique peut être envisagée afin de détecter une atteinte cardiaque précoce. Un résultat anormal indique un risque accru de cardiotoxicité. Cependant, actuellement il n'y a pas de preuve de l'intérêt de suspendre ou interrompre une chimiothérapie ou une thérapie ciblée en fonction du résultat anormal d'un dosage de marqueur.

Des études montrent qu'une troponinémie récemment augmentée à partir d'un niveau de base normal peut identifier les patients qui développent une dysfonction cardiaque avec un pronostic mauvais – notamment lorsque l'augmentation de la troponinémie persiste –, patients qui peuvent bénéficier d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Le rôle des biomarqueurs cardiaques pour détecter une cardiotoxicité due à des

Points clés
Les patients qui ont un cancer et reçoivent un traitement potentiellement cardiotoxique sont à haut risque de développer une IC et doivent donc recevoir un traitement médical visant à obtenir un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaire.
La FEVG doit être déterminée avant et périodiquement pendant le traitement cardiotoxique afin de détecter précocement une DVG.
Le groupe de travail a décidé de considérer comme la limite normale basse de la FEVG à l'échocardiographie 50 %, en accord avec la définition de la cardiotoxicité habituellement utilisée dans les registres et essais chez les patients qui ont un cancer.
Lorsqu'un patient a une diminution significative de la FEVG (par exemple, une diminution absolue > 10 %) à une valeur qui ne passe pas au-dessous de la limite normale inférieure, il doit avoir une évaluation répétée de la FEVG peu après et pendant toute la durée du traitement anticancéreux.
Si la FEVG baisse de plus de 10 % à une valeur au-dessous de la limite normale inférieure (considérée comme une FEVG < 50 %), un traitement par IEC ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en association à un bêtabloquant est recommandé pour prévenir une DVG supplémentaire ou le développement d'une IC symptomatique, sauf contre-indication, puisque ces patients sont à haut risque de développer une IC.
Les IEC (ou les ARA II) et les bêtabloquants sont recommandés chez les patients porteurs d'une IC symptomatique ou d'une dysfonction cardiaque asymptomatique, sauf contre-indication.

traitements moléculaires ciblés, dont le trastuzumab, et d'autres traitements anticancéreux immunitaires et ciblés, n'est toujours pas claire. L'intérêt des peptides natriurétiques pour détecter une IC est largement établi et même des niveaux très bas peuvent identifier des patients à haut risque et guider le traitement.

2. Coronaropathie

L'ischémie myocardique, l'infarctus du myocarde et les arythmies induites par l'ischémie sont des effets secondaires de plusieurs traitements anticancéreux. Les mécanismes par lesquels ces médicaments entraînent de l'ischémie myocardique sont listés dans le **tableau IX**. Une radiothérapie médiastinale antécédente peut accélérer les dommages coronariens liés aux médicaments.

● Physiopathologie et présentation clinique

>>> Fluoropyrimidines

Les douleurs thoraciques et les modifications ECG ischémiques surviennent typiquement au repos, et moins sou-

vent pendant l'effort, dans les jours qui suivent l'administration médicamenteuse. Elles persistent même parfois après l'arrêt du traitement.

>>> Radiothérapie

Les cardiopathies liées aux radiations chez les patients qui ont un lymphome se manifestent typiquement 15 à 20 ans après le traitement initial. Les sujets plus jeunes sont plus sensibles que les sujets plus vieux. Les survivants d'un lymphome de Hodgkin ont un risque de coronaropathie équivalent à 4 à 7 fois celui de la population générale, et une incidence cumulée de maladie cardiovasculaire allant jusqu'à 50 % 40 ans après le traitement.

En se basant sur ces données, il paraît approprié de dépister régulièrement une maladie cardiovasculaire chez les patients qui ont eu une radiothérapie, en commençant 10 à 15 ans après le traitement initial et en continuant tout au long de la vie. Le risque augmente en cas de chimiothérapie concomitante par les anthracyclines, d'âge jeune, de doses élevées fractionnées, d'absence de pro-

Revue générale

Agent	Mécanisme physiopathologique	Risque de coronaropathie et de syndrome coronaire aigu
Fluoropyrimidines (5-FU, capécitabine, gemcitabine)	• Lésion endothéliale • Vasospasme	• Jusqu'à 18 % d'ischémie myocardique manifeste • Jusqu'à 7-10 % d'ischémie myocardique silencieuse
Composés du platine (cisplatine)	• État procoagulant • Thrombose artérielle	• Risque absolu à 20 ans : jusqu'à 8 % après un cancer du testicule • Risque de thrombose artérielle : 2 %
Inhibiteurs du VEGF (bévacizumab, sorafénib, sunitinib)	• État procoagulant • Thrombose artérielle • Lésion endothéliale	• Risque de thrombose artérielle : bévacizumab : 3,8 % ; sorafénib : 1,7 % ; sunitinib : 1,4 %
Radiothérapie	• Lésion endothéliale • Rupture de plaque • Thrombose	• Risque relatif d'infarctus du myocarde : 2-7 • Incidence d'événements coronaires cumulée à 30 ans chez des survivants après un lymphome de Hodgkin : 10 % • Risque proportionnel à la dose d'irradiation

Tableau IX : Mécanismes physiopathologiques de la coronaropathie des traitements anticancéreux.

tection thoracique, de facteurs de risque cardiovasculaire et de coronaropathie établie.

● **Prise en charge diagnostique et thérapeutique**

L'identification des patients qui ont une coronaropathie ou une autre maladie cardiovasculaire préexistante est d'importance fondamentale avant de commencer le traitement anticancéreux. Une coronaropathie préexistante augmente substantiellement le risque de développer une coronaropathie liée au traitement. Les algorithmes diagnostiques utilisés

pour identifier une coronaropathie chez les patients qui ont un cancer sont les mêmes que chez les patients qui n'ont pas de cancer, donc l'échocardiographie doit faire partie du bilan diagnostique chez ces patients.

L'utilisation des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants est souvent impossible ou doit être restreinte. Afin de limiter le risque hémorragique, chez les patients qui ont une intervention coronaire percutanée et chez lesquels est ensuite diagnostiqué un cancer, la double antiagrégation plaquettaire doit être poursuivie tant que c'est raison-

nable, selon les plus récentes recommandations de l'ESC.

3. Valvulopathies

● **Physiopathologie et présentation clinique**

Les médicaments anticancéreux n'affectent pas directement les valves cardiaques. Les valvulopathies induites par les radiations sont considérées comme fréquentes chez 10 % des patients. Elles incluent la fibrose et les calcifications de la racine aortique, des cusps aortiques, de l'anneau mitral et de la base et de la portion moyenne des feuillets valvulaires mitraux, en épargnant l'extrémité des feuillets et les commissures, ce qui permet la distinction d'avec l'atteinte rhumatismale.

● **Prise en charge diagnostique et thérapeutique**

Une échocardiographie de base et répétée après une radiothérapie incluant le cœur est recommandée. La chirurgie cardiaque est souvent difficile chez ces patients du fait de la fibrose médiastinale, de l'altération de la cicatrisation, et d'une atteinte coronaire, myocardique ou péricardique éventuellement associée. Pour la valve aortique, un remplacement valvulaire aortique percutané peut être une option souhaitable.

Points clés

L'évaluation d'une coronaropathie doit reposer sur l'interrogatoire, l'âge et le sexe du patient, en considérant qu'un traitement anticancéreux est un facteur de risque de coronaropathie.

L'évaluation clinique et, quand c'est nécessaire, les examens pour détecter une ischémie myocardique, sont essentiels pour identifier les patients ayant une coronaropathie préexistante latente. Cela peut avoir des implications pour la sélection du traitement anticancéreux.

Les patients qui sont traités par des analogues des pyrimidines doivent être surveillés attentivement à la recherche d'une ischémie myocardique, par des ECG réguliers, et le traitement doit être suspendu si une ischémie myocardique survient.

La réintroduction du médicament après un vasospasme coronaire doit être réservée aux situations sans alternatives, et uniquement moyennant une prophylaxie et une surveillance attentive du patient. Un prétraitement par des nitrés et/ou des antagonistes calciques peut être envisagé dans ce contexte.

Un suivi clinique à long terme et, quand c'est nécessaire, la recherche d'une coronaropathie, peuvent être utiles pour identifier les patients qui ont une cardiopathie et qui développent des complications de la chimiothérapie ou de la radiothérapie à long terme.

4. Arythmies

● Physiopathologie et présentation clinique

Les patients qui ont un cancer sont exposés à un large éventail d'arythmies cardiaques (**tableau X**). Elles peuvent être présentes, à l'état de base, chez 16-36 % des patients traités pour un cancer.

>>> Allongement de QT

L'allongement de QT peut être causé par des traitements anticancéreux (**tableau VII**), des désordres électrolytiques, des facteurs prédisposants et des traitements concomitants (**tableau VIII**).

La durée de l'intervalle QT et les facteurs de risque d'allongement de QT doivent être contrôlés avant, pendant et après le traitement anticancéreux.

>>> Arythmies supraventriculaires

Tous les types d'arythmie supraventriculaire peuvent survenir, de façon aiguë, pendant ou même après une chimiothérapie ou une radiothérapie, la FA étant la plus fréquente.

>>> Arythmies ventriculaires

Elles peuvent être liées à un allongement de QT, à une toxicité aiguë ou chronique d'une chimiothérapie ou

d'une radiothérapie (principalement, DVG et ischémie) et à des facteurs prédisposants (**tableau VIII**).

>>> Dysfonction du nœud sinusal et troubles de la conduction

Ils peuvent survenir après une radiothérapie et sont souvent permanents. Le paclitaxel et le thalidomide peuvent entraîner une dysfonction du nœud sinusal, une bradyarythmie ou un bloc cardiaque.

● Prise en charge diagnostique et thérapeutique

>>> Durée de l'intervalle QT et facteurs de risque associés d'allongement de QT

Type d'arythmie	Médicament
Bradycardie	Arsenic trioxyde, bortézomib, capécitabine, cisplatine, cyclophosphamide, doxorubicine, épirubicine, 5-FU, ifosfamide, IL2, méthotrexate, mitoxantrone, paclitaxel, rituximab, thalidomide
Tachycardie sinusale	Anthracyclines, carmustine
Bloc atrioventriculaire	Anthracyclines, arsenic trioxyde, bortézomib, cyclophosphamide, 5-FU, mitoxantrone, rituximab, taxanes, thalidomide
Troubles de la conduction	Anthracyclines, cisplatine, 5-FU, imatinib, taxanes
Fibrillation atriale	Agents alkylants (cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan), anthracyclines, antimétabolites (capécitabine, 5-FU, gemcitabine), IL2, interférons, rituximab, romidepsine, TKI (ponatinib, sorafénib, sunitinib, ibrutinib), inhibiteurs de la topo-isomérase II (amsacrine, étoposide), taxanes, vinca-alcaloïdes
Tachycardies supraventriculaires	Cyclophosphamide, ifosfamide, agents alkylants (cisplatine, melphalan), amsacrine, anthracyclines, antimétabolites (capécitabine, 5-FU, méthotrexate), bortézomib, doxorubicine, IL-2, interférons, paclitaxel, ponatinib, romidepsine
Tachycardie/fibrillation ventriculaire	Agents alkylants (cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide), amsacrine, antimétabolites (capécitabine, 5-FU, gemcitabine), arsenic trioxyde, doxorubicine, interférons, IL2, méthotrexate, paclitaxel, Inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib), rituximab, romidepsine
Mort subite cardiaque	Anthracyclines (très rare), arsenic trioxyde (secondaire à des torsades de pointe), 5-FU (probablement liée à l'ischémie et au spasme coronaire), interférons, nilotinib, romidepsine

Tableau X : Médicaments anticancéreux associés à des arythmies cardiaques.

La durée de l'intervalle QT et les facteurs de risque associés d'un allongement de QT (**tableau VIII**) doivent être évalués avant et pendant le traitement. Un allongement de QTc > 500 ms et une variation de la durée par rapport à l'état de base > 60 ms sont considérés comme particulièrement ennuyeux parce que les torsades de pointe surviennent rarement lorsque la durée de QTc est < 500 ms. La surveillance ECG et électrolytique pendant le traitement doit être faite à l'état de base, 7 à 15 jours après le début ou la modification d'une dose, mensuellement après les 3 premiers mois, puis périodiquement pendant le traitement, en fonction du médicament utilisé et de l'état du patient. Les patients qui ont de la diarrhée doivent être surveillés plus souvent et ceux qui reçoivent un traitement par l'arsenic trioxyde doivent avoir un ECG hebdomadaire.

La prise en charge dépend généralement de la correction des facteurs prédisposants (par exemple, une anomalie électrolytique concomitante, un médicament allongeant la durée de QT). Une liste complète des médicaments qui allongent la durée de QT – et des médicaments concomitants qui doivent être évités chaque fois que c'est possible – peut être trouvée sur le site www.crediblemeds.org. Si pendant le traitement,

I Revues générales

QTc est > 500 ms (ou l'augmentation de QTc est > 60 ms par rapport à l'ECG de base), alors le traitement doit être temporairement interrompu, les anomalies électrolytiques corrigées et les facteurs de risque cardiaques d'allongement de QT contrôlés. Le traitement peut alors être repris à une dose réduite une fois que la durée de QTc a été normalisée.

La survenue de torsades de pointe est inhabituelle, mais elle nécessite l'administration intraveineuse de sulfate de magnésium (10 mL) et, dans certaines situations aiguës, une stimulation au-delà de la fréquence de la tachycardie ou de l'isoprénaline jusqu'à l'obtention d'une fréquence cardiaque > 90 battements par minute afin de prévenir de nouveaux épisodes. Si des arythmies ventriculaires soutenues et une instabilité hémodynamique surviennent, alors une défibrillation non synchronisée doit être réalisée.

Un ECG doit être fait et la durée de l'intervalle QT, corrigée selon la fréquence cardiaque par la formule de Bazett ou de Fridericia, doit être mesurée chez tous les patients à l'état de base.

En cas d'antécédent d'allongement de QT, de cardiopathie, de traitement par un médicament qui allonge la durée de QT, de bradycardie, de dysfonction thyroïdienne ou d'anomalies électrolytiques, il doit y avoir une surveillance ECG répétée.

Il faut envisager un arrêt du traitement ou des traitements alternatifs si la durée de QTc est > 500 ms, si l'allongement de QTc par rapport à l'état de base est > 60 ms ou si des dysrythmies surviennent.

Les situations connues pour provoquer des torsades de pointe, notamment une hypokaliémie et une bradycardie extrême, doivent être évitées chez les patients qui ont un allongement de QT lié au médicament.

L'exposition à d'autres médicaments allongeant la durée de QT doit être mini-

misée chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie qui peut potentiellement allonger la durée de QT.

>>> Fibrillation et flutter atriaux

L'approche initiale de la prise en charge d'une fibrillation atriale (FA) et d'un flutter atrial nécessite les décisions usuelles concernant la prise en charge du rythme, la prophylaxie des accidents thromboemboliques et la prévention effective des AVC avec une anticoagulation orale. Alors que le cancer peut causer un état prothrombotique, il peut aussi prédisposer au saignement. D'un autre côté, les scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED n'ont pas été validés chez les patients qui ont un cancer. Ainsi, la décision d'un traitement antithrombotique pour la prévention des AVC ne doit-elle pas être basée seulement sur les scores d'évaluation des risques utilisés dans la population générale.

Lorsque le score CHA₂DS₂-VASc est ≥ 2 , une anticoagulation peut généralement être envisagée si le nombre de plaquettes est $> 50\,000/\text{mm}^3$, habituellement avec un antivitamine K ainsi qu'un bon contrôle de l'anticoagulation (avec un pourcentage de temps dans la fourchette thérapeutique $> 70\%$).

La survenue d'une FA à quelque moment que ce soit (durant une chimiothérapie, une intervention chirurgicale ou une radiothérapie) suggère une prédisposition intrinsèque à l'arythmie. En termes de thromboprophylaxie, à nouveau cela dépend de la présence de facteurs de risque d'AVC, avec une anticoagulation recommandée lorsque le score CHA₂DS₂-VASc est ≥ 2 . Même chez les patients en FA qui sont à moindre risque, la prophylaxie peut être envisagée du fait du risque d'accident thromboembolique veineux chez les patients ayant un cancer.

L'évaluation complète du patient, incluant une échocardiographie, est conseillée et les décisions concernant l'anticoagulation doivent envisager les

autres comorbidités, le risque hémorragique et les préférences du patient. Les options d'anticoagulation incluent les héparines de bas poids moléculaire (comme thérapeutique de durée brève ou intermédiaire), un antivitamine K (par exemple, la warfarine) si l'INR est stable et effectif, ou un anticoagulant oral direct. La warfarine est souvent évitée chez les patients qui ont un cancer métastaté et un risque hémorragique élevé, avec une préférence aux héparines de bas poids moléculaire du fait du risque de variations de l'INR. Le rôle et la sécurité des anticoagulants oraux directs dans ce groupe de patients reste à clarifier. Bien que les essais aient généralement exclu les patients qui avaient un compte de plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$ ou une espérance de vie limitée, une méta-analyse chez les patients ayant un cancer dans les essais des anticoagulants oraux directs suggère que ces nouveaux médicaments sont sûrs.

>>> Bradycardie et bloc atrioventriculaire

Le développement d'une bradycardie ou d'un bloc atrioventriculaire requiert une prise en charge individualisée, avec la correction des facteurs causals, quand cela est faisable, avant qu'une décision soit prise sur des médicaments et/ou une stimulation (temporaire ou permanente).

5. Hypertension artérielle

● Physiopathologie et présentation clinique

L'HTA est une comorbidité fréquente chez les patients cancéreux. L'incidence et la sévérité dépendent de l'âge du patient, des antécédents d'HTA, des antécédents cardiovasculaires, du type de cancer (rénal *versus* non rénal), du type et de la dose des médicaments, des thérapies anticancéreuses associées. Les inhibiteurs du VEGF ont un risque élevé (11-45 %) d'induire une nouvelle HTA ou de déstabiliser une HTA précédemment contrôlée, incluant des HTA

sévères dans 2 à 20 % des cas. Une HTA liée au médicament peut survenir du début du traitement jusqu'à 1 an après le début de ce traitement.

● **Prise en charge diagnostique et thérapeutique**

Le but est d'identifier l'HTA (> 140/90 mmHg) et de maintenir une pression artérielle < 140/90 mmHg (voire moins en cas de protéinurie patente). L'évaluation de base des facteurs de risque cardiovasculaire (incluant les antécédents d'HTA et les niveaux actuels de pression artérielle) et la prise en charge de l'HTA doivent être réalisées avant l'initiation d'un traitement par inhibiteur du VEGF. Une détection précoce et une prise en charge réactive d'une augmentation de la pression artérielle sont nécessaires afin d'éviter des complications sévères et un traitement pharmacologique agressif est recommandé. Les IEC, les ARA II et les antagonistes calciques dihydropyridiniques (amlodipine, félodipine) sont proposés comme traitement de première intention. Les diurétiques présentent le risque d'une déplétion électrolytique et, conséquemment, un allongement de QT. Bien que l'on puisse les utiliser, la prudence est conseillée et ils ne doivent pas être envisagés comme traitement de première intention.

6. Maladie thromboembolique

● **Physiopathologie et présentation clinique**

Les cellules tumorales peuvent déclencher la coagulation *via* différentes voies, incluant des activités procoagulantes, antifibrinolytiques et proagrégantes; la libération de cytokines pro-inflammatoires et proangiogéniques; des interactions avec les cellules vasculaires et sanguines *via* des molécules d'adhésion.

>>> Thrombose artérielle

Les événements thrombotiques intra-artériels sont rares chez les patients cancéreux, avec une incidence d'environ 1 %. Ils surviennent surtout dans les cancers métastatiques du pancréas, du sein, du colon/rectum et du poumon, sous anthracycline, chimiothérapie basée sur les taxanes et le platine, et les patients affectés ont un bon pronostic.

>>> Thrombose veineuse

Les thromboses veineuses surviennent souvent chez les patients cancéreux, jusqu'à 20 % des patients hospitalisés, et sont souvent sous-diagnostiquées. Elles sont fréquentes chez les patients cancéreux ambulatoires (vessie, colon,

Facteurs liés au cancer

- Site primaire (surtout pancréas, cerveau, estomac, reins, poumons, lymphome, myélome)
- Histologie (en particulier adénocarcinome)
- Grade avancé (métastatique)
- Période initiale après le diagnostic du cancer

Facteurs liés au patient

- Facteurs démographiques : âge plus avancé, sexe féminin, ethnie africaine
- Comorbidités (infection, néphropathie chronique, maladie pulmonaire, atteinte athérothrombotique, obésité)
- Antécédent thromboembolique veineux, thrombophilie héréditaire
- État fonctionnel bas

Facteurs liés au traitement

- Chirurgie majeure
- Hospitalisation
- Chimiothérapie anticancéreuse et agents antiangiogéniques
- Traitement hormonal
- Transfusion
- Cathéter veineux central

Tableau XI : Facteurs cliniques liés à une augmentation du risque thromboembolique veineux associé au cancer.

ovaires, poumons, estomac et pancréas) pendant la chimiothérapie anticancéreuse, cependant, le rôle de la prophylaxie n'est pas clair. Le **tableau XI** résume les facteurs de risque cliniques associés aux thromboses veineuses.

● **Prise en charge diagnostique et thérapeutique**

La détection d'événements thrombotiques chez les patients qui ont une chimiothérapie anticancéreuse repose surtout sur les symptômes cliniques. On n'a pas démontré le bénéfice d'une stratégie de dépistage systématique. La prise en charge des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires incidentes cliniquement silencieuses n'est toujours pas claire. Comme le risque de récurrence (symptomatique) et de décès est augmenté, ces cas sont habituellement traités de la même façon que les thromboembolies veineuses symptomatiques.

Points clés

L'HTA doit être traitée adéquatement selon les recommandations actuelles de l'ESC, et la pression artérielle doit être surveillée avant l'initiation du traitement anticancéreux et périodiquement pendant le traitement, selon les caractéristiques du patient et le contrôle adéquat de la pression artérielle.

L'HTA chez les patients cancéreux peut être traitée par les traitements antihypertenseurs conventionnels, mais un traitement précoce et agressif est encouragé afin de prévenir le développement de complications cardiovasculaires (IC).

Les IEC et les ARA II, les bêtabloquants et les antagonistes calciques dihydropyridiniques sont les traitements antihypertenseurs préférés. Les antagonistes calciques non dihydropyridiniques doivent de préférence être évités du fait des interactions médicamenteuses.

Une réduction de la dose et un renforcement du traitement antihypertenseur ou un arrêt des inhibiteurs du VEGF doivent être envisagés si la pression artérielle n'est pas contrôlée. Une fois que la pression artérielle est contrôlée, les inhibiteurs du VEGF peuvent être repris afin d'avoir une efficacité anticancéreuse maximale.

Revue générale

La décision d'anticoagulation pour la prévention des thromboembolies veineuses chez les patients cancéreux doit toujours prendre en compte le risque hémorragique du patient et son espérance de vie. Cependant, la prophylaxie antithrombotique doit être donnée pendant au moins 4 semaines après une intervention chirurgicale. Le traitement d'un accident thromboembolique veineux aigu confirmé chez les patients hémodynamiquement stables consiste en une héparine de bas poids moléculaire pendant une période de 3 à 6 mois. Une anticoagulation chronique après la phase aiguë du traitement, jusqu'à ce que le cancer soit considéré comme guéri, doit être envisagée. Les données actuelles sur les anticoagulants oraux directs sont limitées à une analyse du sous-groupe de patients cancéreux dans les grands essais. Globalement, il n'y a pas de différence entre les anticoagulants oraux directs et les antivitamines K, que ce soit pour les récurrences de d'accidents thromboemboliques veineux ou pour les hémorragies.

La thrombolyse en cas d'embolie pulmonaire hémodynamiquement instable peut être envisagée cas par cas, en prenant en compte l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie liée au cancer du patient ainsi que le risque hémorragique élevé.

7. Artériopathie périphérique et accidents vasculaires cérébraux

● Physiopathologie et présentation clinique

>>> Artériopathie périphérique

Une artériopathie périphérique sévère des membres inférieurs peut survenir chez 30 % des patients traités par le nilotinib ou ponatinib ou un inhibiteur de la tyrosine-kinase BCR-ABL, même en l'absence de facteur de risque cardiovasculaire. D'autres toxicités artérielles périphériques liées au traitement anticancéreux incluent le phénomène de Raynaud et les AVC

ischémiques (avec la L-asparaginase, le cisplatine, le méthotrexate, le 5-FU et le paclitaxel).

>>> Accidents vasculaires cérébraux

Le risque d'AVC est augmenté – au moins doublé – après radiothérapie médiastinale, cervicale ou crânienne. Des lésions endothéliales et la formation de thrombus peuvent survenir après l'irradiation de petits vaisseaux cérébraux. Des conséquences similaires sont rapportées pour l'aorte et les autres artères périphériques, incluant les artères sous-clavières et ilio-fémorales, avec des symptômes ischémiques des membres.

● Prise en charge thérapeutique

L'évaluation du risque d'artériopathie périphérique à l'état de base est recom-

mandée. Un stade de Fontaine 1 ou 2 (asymptomatique ou avec seulement une claudication intermittente) nécessite le contrôle des facteurs de risque et une évaluation clinique, métabolique et hémodynamique périodique. Les patients irradiés pour un cancer au niveau céphalique ou cervical ou un lymphome doivent avoir un dépistage ultrasonique cérébrovasculaire, en particulier au-delà de 5 ans après l'irradiation.

La prise en charge draconienne des facteurs de risque est requise pour arrêter la progression de la plaque. Les médicaments antiplaquettaires doivent être envisagés principalement en cas d'artériopathie périphérique symptomatique. En cas d'artériopathie périphérique sévère à l'état de base ou pendant un traitement anticancéreux, une revascularisation doit être indivi-

Évaluation de base	● Rechercher les facteurs de risque et les conditions associées à l'hypertension pulmonaire ● Évaluer la classe fonctionnelle de la NYHA/de l'OMS ● Envisager un test de marche de 6 minutes ● Envisager un dosage du NT-proBNP ● Évaluer à l'échocardiographie le niveau de probabilité d'une hypertension pulmonaire
Stratégie de surveillance	● Sujet asymptomatique ● Évaluer la classe fonctionnelle de la NYHA/de l'OMS tous les 3 mois ● Évaluer le niveau échocardiographique de pression pulmonaire tous les 3 mois ● Rechercher la présence d'autres indications de cathétérisme cardiaque droit ● Envisager une évaluation plus poussée d'une hypertension pulmonaire suspectée ● Sujet symptomatique ● Évaluer la classe fonctionnelle de la NYHA/de l'OMS ● Faire un test de marche de 6 minutes ● Faire un dosage du NT-proBNP ● Évaluer à l'échocardiographie le niveau de probabilité d'une hypertension pulmonaire ● Envisager les indications de cathétérisme cardiaque droit dans un centre de référence de l'hypertension pulmonaire ● Envisager l'arrêt du traitement anticancéreux (l'hypertension pulmonaire induite par le dasatinib est habituellement réversible avec l'arrêt du médicament)

Tableau XII : Stratégie de surveillance de la prise en charge d'une hypertension pulmonaire induite par les médicaments.

dualisée et discutée dans une réunion pluridisciplinaire avec des experts en hématologie, en chirurgie vasculaire et en cardio-oncologie.

8. Hypertension pulmonaire

● *Physiopathologie et présentation clinique*

L'hypertension pulmonaire est une complication rare mais sévère de certains agents anticancéreux et de la transplantation de cellules médullaires souches. Récemment, il a été suggéré que le cyclophosphamide et d'autres agents alkylants contribuaient au développement d'une maladie veino-occlusive pulmonaire.

● *Prise en charge diagnostique et thérapeutique*

Une évaluation échocardiographique de base incluant la recherche de signes de surcharge ventriculaire droite doit être envisagée chez les individus qui nécessitent un traitement avec des médicaments anticancéreux susceptibles de causer une hypertension pulmonaire (par exemple, dasatinib) (*tableau XII*).

Une surveillance cardiovasculaire non invasive doit être envisagée chez tous les patients pendant le traitement avec des médicaments anticancéreux connus pour causer une hypertension pulmonaire, en particulier en cas d'apparition d'une dyspnée d'effort, d'une fatigue ou d'une angine de poitrine (*tableau XII*). Une échocardiographie peut être envisagée tous les 3 à 6 mois chez les patients asymptomatiques.

L'hypertension pulmonaire induite par le dasatinib est souvent réversible avec l'arrêt du traitement bien que, usuellement, sans restauration d'une hémodynamique cardiaque droite normale. Un traitement ciblé de l'hypertension pulmonaire est fait de façon temporaire ou permanente.

9. Autres complications cardiovasculaires des traitements anticancéreux

● *Atteinte péricardique*

Une péricardite aiguë peut survenir lors de l'utilisation de divers médicaments anticancéreux (surtout les anthracyclines, mais aussi le cyclophosphamide, la cytarabine et la bléomycine) alors qu'elle est devenue rare pendant une radiothérapie.

● *Épanchement pleural*

Un épanchement pleural lié au cancer lui-même, à une IC, une infection ou d'autres causes, est fréquent chez les patients cancéreux. Certains médicaments anticancéreux (par exemple, le dasatinib et l'imatinib) peuvent induire une rétention liquidienne ou un épanchement pleural réversible.

● *Dysfonction du système nerveux autonome*

Des dommages du système nerveux cardiaque liés à la radiothérapie peuvent entraîner une altération de la balance système sympathique-système vagal, caractérisée par une tachycardie sinusale inappropriée, une altération de la variabilité de la fréquence cardiaque et une sensibilité diminuée. Cela peut conduire à un seuil de douleur plus élevé ou à une ischémie silencieuse chez les survivants d'un cancer porteurs d'une coronaropathie. La prise en charge ne diffère pas de celle des patients non cancéreux.

10. Complications cardiovasculaires des traitements anticancéreux dans certaines populations

● *Enfants*

Les anthracyclines et la radiothérapie sont les agents cardiotoxiques le plus fréquemment utilisés dans les cancers de l'enfant. Les complications cardio-

vasculaires peuvent survenir chez 8 % des enfants survivant après un cancer.

● *Sujets âgés*

Les antécédents d'IC, de dysfonction cardiaque, d'HTA, de diabète ou de coronaropathie rendent le système cardiovasculaire plus vulnérable à la contrainte supplémentaire d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie.

● *Femmes enceintes*

Le risque cardiotoxique pendant la grossesse paraît similaire à celui d'une population féminine du même âge. Les données, pauvres, suggèrent un taux bas de transfert placentaire des médicaments anticancéreux, incluant les anthracyclines, avec une exposition limitée du fœtus. Cependant, on n'est pas encore sûrs que des petites concentrations d'anthracyclines affectent le développement normal des cardiomyocytes.

Une évaluation à long terme ne montre pas d'effet cardiotoxique significatif à long terme chez les enfants nés d'une mère traitée pour un cancer pendant la grossesse.

Stratégies pour la prévention et l'atténuation des complications cardiovasculaires des traitements anticancéreux

1. Options thérapeutiques pour prévenir ou récupérer d'une dysfonction myocarde induite par un traitement anticancéreux

● *Avant le traitement anticancéreux cardiotoxique*

Le moment et la sélection de la cardioprotection dépendent de plusieurs variables cliniques.

Si le risque de cardiotoxicité de base est élevé (maladie cardiovasculaire pré-

Revue générale

Médicaments	Mesure cardioprotectrice potentielle
Tous les médicaments	● Identifier et traiter les facteurs de risque cardiovasculaire ● Traiter les comorbidités (coronaropathie, IC, artériopathie périphérique, HTA) ● Allongement de la durée de QT et torsades de pointe : – éviter les médicaments qui allongent la durée de QT ; – traiter les anomalies électrolytiques. ● Minimiser l'irradiation cardiaque
Anthracyclines et analogues	● Limiter la dose cumulée (mg/m²) : – daunorubicine < 800 ; – doxorubicine < 360 ; – épirubicine < 720 ; – mitoxantrone < 160 ; – idarubicine < 150. ● Système d'administration différent (doxorubicine liposomale) ou perfusion continue ● Dexrazoxane comme alternative ● IEC ou ARA II ● Bêtabloquant
Anthracyclines et analogues	● Statine ● Exercice aérobie
Trastuzumab	● IEC ● Bêtabloquant

Tableau XIII : Stratégies pour réduire la cardiotoxicité induite par une chimiothérapie.

existante, antécédent de traitement par anthracyclines ou facteurs de risque cardiovasculaire mal contrôlés [tableau IV] ou si la dose cumulée d'anthracyclines prévue est élevée (> 250-300 mg/m² de doxorubicine ou équivalent [tableau V]), un traitement cardioprotecteur prophylactique (IEC, ARA II ou bêtabloquant) et une optimisation très rigoureuse du contrôle des facteurs de risque doivent être envisagés (tableau XIII).

Les patients cancéreux qui ont une maladie cardiovasculaire préexistante doivent avoir l'avis d'un spécialiste de cardio-oncologie et la sélection des options de chimiothérapie doit être discutée avec l'équipe de cardio-oncologie. Le bénéfice du traitement préventif des patients qui sont traités par anthracyclines et qui ont un faible risque de base reste controversé et on ne peut pas faire de recommandations pour l'instant.

● Augmentation de la troponinémie

L'initiation d'une cardioprotection peut être envisagée chez les patients cancéreux dont la troponinémie est augmentée lors d'un traitement par des régimes

chimiothérapiques contenant de fortes doses d'anthracyclines.

● Réduction asymptomatique de la FEVG pendant ou après le traitement anticancéreux

La diminution de la FEVG selon la définition de la cardiotoxicité peut être considérée comme une IC de stade B, notamment en cas d'augmentation concomitante du taux de peptide natriurétique. En fonction de la magnitude de la baisse et de la valeur de la FEVG, l'initiation d'une ou de plusieurs thérapeutiques de l'IC doit être envisagée. Un traitement cardiaque spécifique dans les 6 mois après la fin de la chimiothérapie augmente la probabilité de récupération de la fonction VG.

● Réduction asymptomatique du strain pendant la chimiothérapie

Actuellement, il n'y a pas de preuve permettant de proposer une cardioprotection spécifique si des signes précoces de dysfonction myocardique infraclinique sont détectés durant la surveillance échocardiographique du strain. Le strain est peut-être un outil plus

sensible pour la détection d'une cardiotoxicité précoce, mais selon les preuves actuelles, un traitement anticancéreux ne doit pas être arrêté ou sa dose réduite en fonction seulement de la seule réduction du strain.

● Insuffisance cardiaque pendant et après un traitement anticancéreux

Une IC clinique chez les patients cancéreux, pendant ou après le traitement anticancéreux, doit être traitée selon les recommandations de l'ESC sur l'IC. Lorsqu'une IC se manifeste pendant la chimiothérapie anticancéreuse, le patient doit être adressé dans un service de cardio-oncologie. Si la reprise d'un médicament qui a déjà provoqué une cardiotoxicité est prévue, la poursuite d'un traitement cardioprotecteur tel que les IEC ou les bêtabloquants est fortement recommandée.

● Interventions non pharmacologiques ayant un effet cardioprotecteur chez les patients cancéreux

Une attitude positive de promotion de la santé, incluant le style de vie (régime

Amélioration

- de la fonction cardiorespiratoire et de la fonction cardiovasculaire
- de la composition corporelle (préservation ou augmentation de la masse musculaire, baisse de la masse grasse)
- de la fonction immune
- du taux de complétude de la chimiothérapie
- de la puissance et de la flexibilité musculaires
- de l'image corporelle, de l'estime de soi et de l'humeur

Diminution

- du nombre et de la sévérité des effets secondaires incluant nausées, fatigue et douleur
- de la durée d'hospitalisation
- du stress, de la dépression et de l'anxiété

Tableau XIV : Résumé des bénéfices potentiels de l'exercice pendant et/ou après un traitement anticancéreux.

alimentaire sain, arrêt du tabac, exercice physique régulier, contrôle du poids) doit être fortement recommandée. En particulier, l'exercice aérobie est considéré comme une stratégie non pharmacologique prometteuse pour la prévention et/ou le traitement d'une cardiotoxicité induite par une chimiothérapie anticancéreuse (*tableau XIV*).

2. Prévention des événements thromboemboliques

La prévention primaire, principalement avec les héparines de bas poids moléculaire, doit être proposée chez les patients ambulatoires à haut risque qui reçoivent une chimiothérapie (myélome multiple recevant des agents antiangiogéniques, ou cancer localement avancé ou métastatique du pancréas ou du poumon) et qui n'ont pas un risque hémorragique excessif.

Chez les patients qui sont hospitalisés pour un cancer, il est raisonnable d'envisager une thromboprophylaxie avec une héparine de bas poids moléculaire selon l'évaluation bénéfice-risque individuelle.

Chez les patients qui ont un cathéter veineux central, l'utilisation systématique de l'héparine n'est pas conseillée et les décisions thérapeutiques doivent être individualisées.

3. Stratégies pour l'atténuation des complications liées à l'utilisation de certains agents

• Anthracyclines

Plusieurs stratégies peuvent être utilisées pour prévenir la DVG et l'IC induites par les anthracyclines tout en maintenant l'efficacité antinéoplasique :

- réduction de la dose cumulée, utilisation d'une perfusion continue (jusqu'à 48-96 heures) afin de diminuer les taux plasmatiques au pic chez les patients adultes, utilisation d'analogues (épirubicine, pixantrone) ou de formulations liposomales, qui sont considérées comme à moindre risque de cardiotoxicité et à l'efficacité antitumorale comparable ;
- utilisation de dexrazoxane comme cardioprotecteur.

Il est recommandé d'administrer les anthracyclines avant le paclitaxel, de séparer les perfusions et/ou de limiter la dose cumulée de doxorubicine à 360 mg/m².

• Traitement ciblé HER2

La co-administration d'anthracyclines et de trastuzumab augmente beaucoup l'incidence de l'IC, mais la cardiotoxicité peut être réduite significativement par l'introduction d'un intervalle libre entre les deux agents.

Si la FEVG diminue à moins de 45 % ou baisse de 10 % (en valeur absolue) par rapport à la valeur de base jusqu'à une valeur comprise entre 45 et 49 %, le trastuzumab doit être interrompu et les IEC commencés ; le trastuzumab peut être recommencé si la FEVG redevient > 49 %. Si la FEVG diminue au-dessous de 50 % mais est > 44 %, le trastuzumab peut être continué mais un IEC doit être commencé. Dans certains cas, il peut être

préférable de choisir un bêtabloquant plutôt qu'un IEC, selon les comorbidités. La réversibilité de la DVG et l'opportunité de reprendre le trastuzumab après amélioration de l'IC doivent être soigneusement évaluées.

• Analogues de la pyrimidine

Un contrôle agressif des facteurs de risque de coronaropathie (tabagisme, HTA, diabète, hyperlipidémie) et un traitement pharmacologique adéquat doivent précéder l'administration de ces médicaments. Le risque augmente beaucoup chez les patients qui ont un antécédent de coronaropathie, et comme l'administration prophylactique de nitrés et/ou d'antagonistes calciques peut ne pas être efficace, les analogues de la pyrimidine doivent être évités chez ces patients. Cependant, s'il n'y a pas d'alternative, une surveillance attentive du patient est conseillée.

• Inhibiteurs du VEGF

Une évaluation soignée des facteurs de risque cardiovasculaire à l'état de base, une surveillance attentive de la pression artérielle et un arrêt des médicaments connus pour augmenter la pression artérielle sont essentiels pour permettre une prise en charge agressive et prompte de l'HTA chez les patients traités par les inhibiteurs du VEGF.

• Radiothérapie

Pour réduire la dose d'irradiation cardiaque pendant la radiothérapie, diverses techniques et stratégies ont été décrites.

Programmes de surveillance à long terme des patients survivant à un cancer

1. Dysfonction myocardique

Les survivants après un traitement par anthracyclines ont un risque de dévelop-

■ Revues générales

pement d'une DVG et d'IC pendant toute la vie. Une évaluation périodique doit être envisagée chez les patients qui ont eu des doses cumulées élevées ou qui ont eu une DVG réversible pendant le traitement anticancéreux. Un arrêt précoce des traitements cardioprotecteurs n'est pas recommandé.

2. Maladie vasculaire

La recherche d'une coronaropathie, d'une ischémie et d'une maladie vasculaire est recommandée chez les patients

qui ont eu une irradiation médiastinale, même s'ils sont asymptomatiques, en commençant 5 ans après le traitement et ensuite tous les 5 ans au moins. Du fait du risque accru d'AVC chez les patients qui ont eu une irradiation cervicale, une écho-Doppler des artères carotides doit faire partie de l'évaluation du risque cérébrovasculaire.

3. Valvulopathie

Les patients symptomatiques doivent avoir une évaluation annuelle, incluant

une échocardiographie. Chez les patients asymptomatiques, une échocardiographie transthoracique de dépistage doit être faite 10 ans après une irradiation, puis tous les 5 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/cancer-treatments-cardiovascular-toxicity-2016-position-paper>