Revues générales

Quel bilan proposer dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse ?

RÉSUMÉ : Les cancers et les maladies cardiovasculaires partagent un grand nombre de facteurs de risque et sont les deux premières causes de morbi-mortalité dans notre pays.
L'apparition de complications cardiaques au cours d'une thérapie anticancéreuse aggrave le pronostic cardiologique et oncologique. Le suivi avant, pendant et à long terme après la chimiothérapie s'avère indispensable pour prendre en charge au mieux une population à haut risque dont les complications cliniques sont parfois retardées.
Le bilan repose au minimum sur la recherche et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et l'évaluation précise de la fonction ventriculaire gauche en utilisant l'analyse de la déformation myocardique. L'apparition de complications doit motiver l'introduction du traitement de l'insuffisance cardiaque et l'adressage vers des équipes de cardio-oncologues afin de définir une stratégie individuelle de prise en charge en vue d'obtenir le meilleur ratio bénéfice oncologique/risque cardiologique.

G. BAUDRY
Service d'Insuffisance cardiaque,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Pourquoi réaliser un bilan avant une chimiothérapie ?

Les cancers et les maladies cardiovasculaires sont les deux premières causes de décès dans notre pays. En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancers était estimé à 355 000 et le nombre de décès à 148 000. Cela reste un problème majeur de santé publique avec une incidence qui reste stable chez les femmes et en légère baisse chez les hommes entre 2010 et 2015, probablement en raison d'un moindre dépistage des cancers de la prostate. En 2014, 4,6 % de la population avait un diagnostic de cancer dont 1,9 % avait un cancer actif et 2,7 % un cancer surveillé, et l'âge moyen était de 67 ans [1].

Le nombre croissant de cancers, l'âge au moment du diagnostic et une cardiotoxicité des traitements maintenant bien établie expliquent la nécessité d'un bilan cardiologique avant de débuter une chimiothérapie.

1. Effets cardiovasculaires généraux des chimiothérapies

En raison d'un grand nombre de molécules et d'un renouvellement constant, il apparaît illusoire pour le spécialiste de connaître la cardiotoxicité de chaque molécule. La bonne interaction oncologue-cardiologue est donc indispensable à la prise en charge des patients.

Les effets cardiotoxiques liés à la classe ainsi que l'évolution après l'arrêt des principaux traitements doivent être maîtrisés.

Pour simplifier, nous allons reprendre les 9 complications cardiovasculaires de la chimiothérapie présentées dans le "*position paper*" de la Société européenne de cardiologie (ESC) (***tableau I***) [2], le but du bilan étant de faire le point en début de traitement afin de dépister rapidement la survenue de ces complications et d'en limiter l'impact.

Revues générales

1	Dysfonction myocardique et insuffisance cardiaque
2	Cardiopathie ischémique
3	Cardiopathie valvulaire
4	Arythmies favorisées par les molécules allongeant le QT
5	Hypertension artérielle
6	Événements thromboemboliques
7	Maladie vasculaire périphérique et AVC
8	Hypertension pulmonaire
9	Pathologies du péricarde

Tableau I : Complications cardiovasculaires de la chimiothérapie d'après le "*position paper*" 2016 de l'ESC.

2. Dysfonction myocardique et insuffisance cardiaque

Sans doute la complication la plus redoutée des thérapies anticancéreuses, l'insuffisance cardiaque peut être secondaire à la toxicité myocardique directe de la molécule, à une surcharge hydrosodée (associée à la chimiothérapie), à une cardiopathie induite par le stress (Takotsubo) ou à un cancer primitif.

• *Anthracyclines*

Les anthracyclines, particulièrement utilisées dans le cancer du sein, sont des molécules dont la toxicité est dose-dépendante et passe par 3 mécanismes :
– une activation de p53 entraînant une mort des cardiomyocytes ;
– une diminution des enzymes antioxydantes et la production de radicaux libres ;
– une mitochondriopathie.

On estime à 5 % le risque d'insuffisance cardiaque pour une dose cumulée de 400 mg/m^2, 16 % à 500 mg/m^2 et 26 % à 550 mg/m^2 [3, 4].

Cependant, la toxicité existe probablement dès les faibles doses comme cela a été confirmé histologiquement sur des biopsies myocardiques et le ***tableau II*** résume les principaux facteurs associés au risque de toxicité. Classiquement, la toxicité est irréversible, cependant l'introduction précoce d'un traitement cardioprotecteur réduit ce risque.

• *Agents alkylants*

Les agents alkylants sont des molécules pouvant induire des arythmies, des troubles de la conduction et des épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë. Ce risque augmente lorsque les patients sont âgés et ont été traités par anthracycline ou radiothérapie médiastinale. Les symptômes surviennent généralement dans les 2 premières semaines et durent quelques jours avec une récupération parfois complète.

• *Immunothérapies et thérapies ciblées*

Les immunothérapies et thérapies ciblées (anti-HER-2 trastuzumab) sont utilisées dans le cancer du sein en cas de surexpression de HER-2 (25 % des cas). 1,7 à 4,1 % des patients sous trastuzumab développent de l'insuffisance cardiaque et cela peut aller jusqu'à 27 % en présence de cyclophosphamide et d'anthracycline. On observe une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche pouvant parfois devenir symptomatique. Il existe

Classe de chimiothérapie	Agent anticancéreux	Dommage cardiaque	Évolution	Effet dose	Facteurs de risque de toxicité
Anthracyclines	• Doxorubicine • Épirubicine • Idarubicine	• Mort des cardiomyocytes • Production de radicaux libres • Dysfonction mitochondriale	Classiquement irréversible	Oui	**Sexe féminin** < 18 ans et > 65 ans **Insuffisance rénale** • Irradiation médiastinale • Association aux anti-HER-2 ou alkylants • FDR CV ou cardiopathies
Agents alkylants	• Cyclophosphamide • Ifosfamide	• Arythmies • Troubles de la conduction • Dysfonction VG	Récupération à l'interruption et réintroduction possible	Toxicité essentiellement à haute dose	• Irradiation médiastinale • Association aux anti-HER-2 ou anthracyclines • > 65 ans
Immunothérapies	Trastuzumab	Dysfonction VG	Récupération à l'interruption et réintroduction possible	Non	• > 65 ans • IMC >30 kg/mg^2 • FDR CV ou cardiopathies • Irradiation médiastinale

Tableau II : Résumé des caractéristiques des traitements anticancéreux induisant des dysfonctions VG. FDR : facteurs de risque ; VG : ventricule gauche ; CV cardiovasculaire ; IMC : indice de masse corporelle.

généralement une amélioration à l'arrêt des traitements et ceux-ci peuvent être réintroduits après normalisation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

3. Maladies coronaires et vasculaires

Les mécanismes de l'atteinte coronaire associée aux chimiothérapies sont multiples, allant du spasme coronaire secondaire à une dysfonction endothéliale jusqu'à l'artériosclérose précoce induite par une modification du métabolisme lipidique.

- ***Antimétabolites - fluoropyrimidines***

Les symptômes les plus fréquents sous 5-fluorouracile (5-FU) sont les douleurs thoraciques liées aux spasmes coronaires. Cela peut aller jusqu'à l'infarctus du myocarde. Les facteurs favorisants sont les perfusions continues, les hautes doses de 5-FU, une cardiopathie préexistante, les autres chimiothérapies associées et un antécédent d'irradiation médiastinale.

- ***Cisplatine***

Avec le cisplatine utilisé dans le traitement des cancers des testicules, on note une incidence de coronaropathie de 8 % à 20 ans. Le mécanisme est une thrombose artérielle entraînant des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez 2 % des patients.

- ***Inhibiteur du VEGF***

À l'origine d'AVC et de syndromes coronaires, le mécanisme de toxicité est multifactoriel avec une atteinte endothéliale, l'induction d'un état procoagulant et des thromboses artérielles. Le risque est variable selon le type, la gravité du cancer et la molécule utilisée.

4. Valvulopathies

Les chimiothérapies n'induisent pas de valvulopathie. Ces dernières sont en rapport avec l'âge, la radiothérapie ou l'immunodépression et les dispositifs implantables favorisant les endocardites.

5. Arythmie et prolongement de l'intervalle QT

Le trioxyde d'arsenic et les petites molécules inhibitrices de tyrosine kinases sont les molécules favorisant l'allongement de l'intervalle QT avec un risque de torsade de pointe (TdP) et de mort subite. Il s'agit d'une complication transitoire de la chimiothérapie favorisée par l'hypokaliémie induite par les vomissements et la diarrhée. De plus, les traitements adjuvants prolongeant le QT majorent la iatrogénicité (antiémétique, anti-H2, inhibiteur de la pompe à protons, antipsychotique, etc.). Un allongement du QT > 500 ms ou de plus de 60 ms par rapport à la référence était associé au risque de TdP [5].

6. Hypertension artérielle

L'hypertension est une pathologie fréquente chez les patients suivis pour un cancer. Les anti-VEGF (*Vascular Endothelium Growth Factor*) induisent une hypertension artérielle (HTA) ou déstabilisent la pression artérielle jusque-là bien contrôlée. L'incidence de l'HTA pourrait atteindre 23 % indépendamment de la gravité et jusqu'à 8 % si on s'intéresse à l'HTA sévère [6]. Cette hypertension peut être sévère avec des complications cardiaques, neurologiques ou rénales mais elle s'améliore le plus souvent après l'interruption du traitement. De façon intéressante, il existe une corrélation entre la survenue d'une HTA et l'efficacité anticancéreuse.

7. Événements thromboemboliques

Assez rares au niveau artériel, ils sont favorisés par les inhibiteurs de VEGF, comme décrit précédemment, ou par le tamoxifène. Ces événements artériels se retrouvent essentiellement chez des patients ayant des cancers métastatiques avec un pronostic défavorable.

Les thromboses veineuses sont très fréquentes et en rapport avec le cancer mais elles sont aussi favorisées par la chimiothérapie et l'hormonothérapie, les cathéters veineux, l'alitement, la chirurgie et la sévérité du cancer. L'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en préventif est systématique en cas d'hospitalisation et d'alitement mais il n'y a pas de bénéfice démontré en systématique. Le traitement repose sur les HBPM au long cours en raison d'une meilleure efficacité que les antivitamines K (AVK). Il n'y a pas assez de données actuellement pour utiliser les nouveaux anticoagulants oraux (NACO).

8. Maladies vasculaires périphériques et AVC

Certaines chimiothérapies utilisées dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques peuvent être à l'origine d'artérites des membres inférieurs même en l'absence des facteurs de risque habituels. Le risque d'AVC est médié par le risque de fibrillation atriale lié à certaines chimiothérapies ainsi qu'à la radiothérapie cervicale ou crâniale.

9. Hypertension pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication rare mais potentiellement sévère de la radio ou chimiothérapie. Le cyclophosphamide entraîne une maladie veino-occlusive pulmonaire dont le pronostic est sombre [7, 8].

10. Pathologies du péricarde

Les épanchements péricardiques peuvent se voir après un traitement par anthracyclines, cyclophosphamide, cytarabine et bléomycine mais ils sont aussi en rapport avec un effet paranéoplasique, un envahissement péricardique ou plus rarement liés à la radiothérapie. Les péricardites chroniques affectent essentiellement les survivants à long terme d'une irradiation médiastinale importante.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Le bilan et le suivi doivent reposer sur une excellente interaction entre cardiologues, oncologues et l'adressage vers des équipes spécialisées en cas de complications.
- Le bilan comprend au minimum une évaluation et un traitement des facteurs de risque cardiovasculaire.
- La surveillance échocardiographique implique l'utilisation de la déformation myocardique (*strain*) pour un dépistage précoce des dysfonctions VG.
- L'introduction des traitements de l'insuffisance cardiaque est indispensable en cas de diminution de la FEVG et se discute en cas d'altération du *strain*.
- L'allongement du QT et l'hypertension pulmonaire sont des complications rares mais potentiellement sévères à ne pas méconnaître.

Quels candidats pour le bilan ?

Les maladies cardiovasculaires et certains cancers partagent un grand nombre de facteurs de risque (âge, nutrition, obésité/surpoids, sédentarité, tabagisme, antécédents familiaux, alcool et hormonothérapie) et il existe une synergie négative sur le pronostic [9]. Il est donc important de faire un bilan chez l'ensemble des patients à risque cardiovasculaire élevé, indépendamment du type de chimiothérapie, et de façon systématique en cas de traitement anticancéreux cardiotoxique.

Quel bilan réaliser ?

Le bilan doit comporter l'historique oncologique et cardiologique auquel s'ajoute la recherche de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire avec une estimation du risque CV à 10 ans. Les objectifs en prévention primaire sont les mêmes que dans la population générale en l'absence de données spécifiques dans cette population, ils reposent sur les recommandations de la Société européenne de cardiologie 2016 et sont rappelés dans le ***tableau III*** [10].

1. L'électrocardiogramme

Il est systématique à la recherche de troubles conductifs ou rythmiques, d'arguments pour une cardiopathie et sert de référence pour suivre un allongement du QT.

2. L'échocardiographie

L'échocardiographie sera systématique en cas de traitement pouvant induire une insuffisance cardiaque ainsi qu'en cas d'anomalie clinique ou à l'ECG. L'altération de la déformation myocardique précède la diminution de la FEVG et la diminution de 10 à 15 % du *strain* global longitudinal apparaît comme le meilleur critère prédictif de diminution de la FEVG et d'insuffisance cardiaque clinique [11]. L'échocardiographie permettra en plus de faire un point sur les valves, la fonction diastolique, le péricarde et les pressions pulmonaires.

3. Les tests d'ischémie

Ils seront guidés au cas par cas en fonction des facteurs de risque CV, du type de cardiotoxique, d'un antécédent de radiothérapie thoracique.

4. BNP et NT-proBNP

Ils augmentent transitoirement en général durant la chimiothérapie sans valeur pronostique. Cependant, une élévation à long terme est associée à une cardiopathie [3].

Suivi et situations particulières

1. Suivi

Le suivi cardiologique n'est actuellement pas consensuel mais certains

Facteurs de risque	Objectifs
Tabac	Pas d'exposition
Nutrition	Pauvre en graisses saturées, en mettant l'accent sur les céréales complètes, légumes, fruits et poissons
Activité physique	Au moins 150 min/sem d'activité modérée ou 75 min/sem d'activité vigoureuse
Poids	• IMC 20-25 kg/m^2. • Tour de taille < 94 cm (hommes) ou < 80 cm (femmes)
Pression artérielle	< 140/90 mmHg
LDLc	• Risque très élevé : < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) ou réduction d'au moins 50 % • Risque élevé : < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) ou réduction d'au moins 50 % • Risque faible à modéré : < 3,0 mmol/L (< 115 mg/dL)
Diabète	HbA1c < 7 % (< 53 mmol/mol)

Tableau III : Bilan des facteurs de risque CV et objectifs en prévention primaire en accord avec les recommandations ESC 2016.

experts recommandent une évaluation échographique tous les 4 cycles pendant la chimiothérapie par anthracyclines en cas de stabilité des paramètres échographiques puis à 6 mois, puis annuelle pendant 2 ou 3 ans et tous les 5 ans [6]. Une évaluation tous les 3 mois est recommandée pendant un traitement par trastuzumab.

2. Augmentation de la troponine sous anthracyclines

Une augmentation de la troponine durant un traitement par anthracycline justifie un suivi échographique plus régulier à la recherche d'une diminution du *strain* longitudinal ou d'une dysfonction ventriculaire. Les sociétés savantes recommandent l'utilisation des IEC pendant 1 an dans ce contexte car ils réduisent les événements cliniques [2, 12].

3. Douleur thoracique ou SCA

Il faut respecter les recommandations actuelles sur le syndrome coronarien aigu (SCA). L'aspirine sera utilisée si les plaquettes sont > 10 000/µL et une double antiagrégation avec du clopidogrel si les plaquettes sont > 30 000/µL. On adaptera la durée de la double antiagrégation au risque hémorragique [3].

4. Diminution de la FEVG ou insuffisance cardiaque clinique

Cela justifie l'introduction des traitements de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC] et bêtabloquants) en accord avec les recommandations actuelles [13]. Un rapprochement d'une équipe comprenant des cardiologues et cancérologues spécialisés est justifié pour un suivi rapproché et une optimisation du traitement onco-cardiologique afin de garantir les meilleures chances aux patients en cas de toxicité non réversible comme avec les anthracyclines. En cas de traitement par trastuzumab, ce dernier doit être interrompu pendant au moins 3 semaines. Il pourra être repris en cas d'évolution favorable.

5. Diminution du *strain* longitudinal global

La diminution du *strain* est un critère prédictif de la survenue d'une dysfonction VG, cependant il n'existe pas de données montrant un bénéfice du traitement par IEC ou bêtabloquant. Les recommandations américaines et européennes diffèrent sur la prise en charge à adopter dans ce contexte. Il n'y a pas lieu d'interrompre la chimiothérapie et le suivi doit être renforcé. L'introduction de traitement se fera au cas par cas.

6. Bénéfice de l'activité physique

Bien que les bénéfices démontrés soient surtout fonctionnels durant la chimiothérapie, il existe un bénéfice clair sur la réduction de la mortalité après la guérison du cancer. L'activité physique doit être encouragée et adaptée pour ses bénéfices globaux [14].

BIBLIOGRAPHIE

1. Tuppin P, Pestel L, Samson S *et al.* Poids humain et économique des cancers en France en 2014, les données du Sniiram. *Bull Cancer*, 2017;104:524-537. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762017302067
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*, 2016;37:2768-2801.
3. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T *et al.* Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:2536-2551.
4. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*, 2015;12:547-558.
5. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T *et al.* Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:2552-2565.
6. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J*, 2013;34:1102-1111.
7. Ranchoux B, Günther S, Quarck R *et al.* Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: Role of alkylating agents. *Am J Pathol*, 2014;185:356-371. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.021
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2016;37:67-119. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv317
9. Mehta LS, Watson KE, Barac A *et al.* Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association [Internet]. *Circulation*, 2018. CIR.0000000000000556. Available from: http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIR.0000000000000556
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2016;37:2315-2381.
11. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD *et al.* Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: A systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63(25 PART A):2751-2768. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073
12. Curigliano G, Cardinale D, Suter T *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*, 2012;23(suppl. 7):vii155-66.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
14. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D *et al.* Exercise Therapy and Cardiovascular Toxicity in Cancer. *Circulation*, 2018;137:1176-1191. Available from: http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024671

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.