

I Revues générales

Dépister précocement la toxicité cardiaque des anthracyclines

RÉSUMÉ : Les anthracyclines sont des molécules fréquemment utilisées par les oncologues. À long terme, elles exposent le cœur à un risque d'insuffisance cardiaque, ce risque étant étroitement lié à la dose cumulée reçue par le patient.

On assiste de nos jours à une augmentation de l'incidence des cancers et, parallèlement, à une amélioration de leur pronostic (en raison des progrès constants de l'oncologie). Les cardiologues vont donc être de plus en plus sollicités pour prendre en charge des patients en rémission de leur cancer mais qui vont développer des complications cardiaques liées aux anthracyclines. Dans ce contexte, il paraît intéressant de développer des outils de dépistage précoce de cette toxicité. Parmi les outils proposés, la troponine I et la mesure de la déformation longitudinale globale en échocardiographie semblent être les paramètres les plus séduisants.



C. CHARBONNEL

Service de Cardiologie, Hôpital de Versailles,
LE CHESNAY.

Les anthracyclines sont des chimiothérapies efficaces dans certains types de cancer comme le cancer du sein, les lymphomes et les leucémies aiguës (LA). S'il existe différents types de toxicité cardiaque des anthracyclines (aiguë, subaiguë et chronique), cet article n'abordera que la toxicité chronique.

La principale traduction de cette toxicité est l'apparition d'une dysfonction systolique du ventricule gauche qui peut évoluer vers une insuffisance cardiaque clinique dont le pronostic est très mauvais [1]. Le risque de développer une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) après un traitement par anthracyclines a récemment été évalué à 9 % [2]. Cette altération apparaît généralement dans l'année suivant la chimiothérapie mais peut également survenir très à distance, justifiant un suivi prolongé des patients ayant reçu des anthracyclines.

L'association d'une incidence de cancer en augmentation et d'un pronostic

oncologique en amélioration explique que les cardiologues vont être de plus en plus confrontés à des "survivants" de cancer qui vont développer une toxicité cardiaque des chimiothérapies. Dans ce contexte, bénéficier d'outils fiables de dépistage est primordial.

■ Physiopathologie [3]

Les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, daunorubicine, par exemple) sont des "agents intercalants". Cela signifie que la molécule agit sur la cellule cancéreuse en s'immisçant entre les paires de bases de l'ADN, interférant ainsi avec sa réplication. Elles inhibent la topoisomérase 2, enzyme clivante capitale dans la recombinaison de l'ADN. À terme, le noyau se charge en ADN de "mauvaise qualité" emmenant la cellule vers la voie de l'apoptose.

On observe également, sous anthracyclines, un dysfonctionnement mitochondrial aboutissant à la production

de radicaux libres, toxiques pour la cellule. Au niveau cardiaque, le mécanisme semble essentiellement médié par l'inhibition de la topoisomérase 2 β .

Facteurs de risque de toxicité cardiaque

Il est démontré que certains facteurs tels qu'un âge > 65 ans ou < 18 ans, le sexe féminin, une radiothérapie thoracique, une cardiopathie préexistante (hypertensive, diabétique, valvulaire, ischémique...), l'association à d'autres chimiothérapies potentiellement toxiques (trastuzumab notamment) et l'insuffisance rénale augmentent le risque de développer une toxicité.

La dose cumulée d'anthracyclines est également un facteur majeur (**fig. 1**). Une bonne connaissance de ces facteurs permettra de personnaliser le suivi des patients les plus à risque.

Définition de la toxicité cardiaque des anthracyclines

Le spectre d'atteinte cardiaque peut aller de l'altération asymptomatique de la fonction systolique du ventricule gauche jusqu'à l'insuffisance cardiaque clinique. La définition de la cardiotoxicité peut donc être, selon les études :

- clinique (apparition de signes d'insuffisance cardiaque). À titre d'exemple, cela représente un éventail allant de 5 % après une dose cumulée de 400 mg/m² à 48 % après 700 mg/m² [4]. À noter que l'apparition d'une insuffisance cardiaque clinique est exceptionnelle en dessous de 200 mg/m² ;
- subclinique (généralement une altération de la FEVG évaluée en échocardiographie, en IRM ou en scintigraphie).

La toxicité clinique étant assez rare, c'est souvent une altération de la FEVG qui, dans les études, est prise comme critère définissant une cardiotoxicité. Retenons qu'une baisse de plus de 10 % de la FEVG

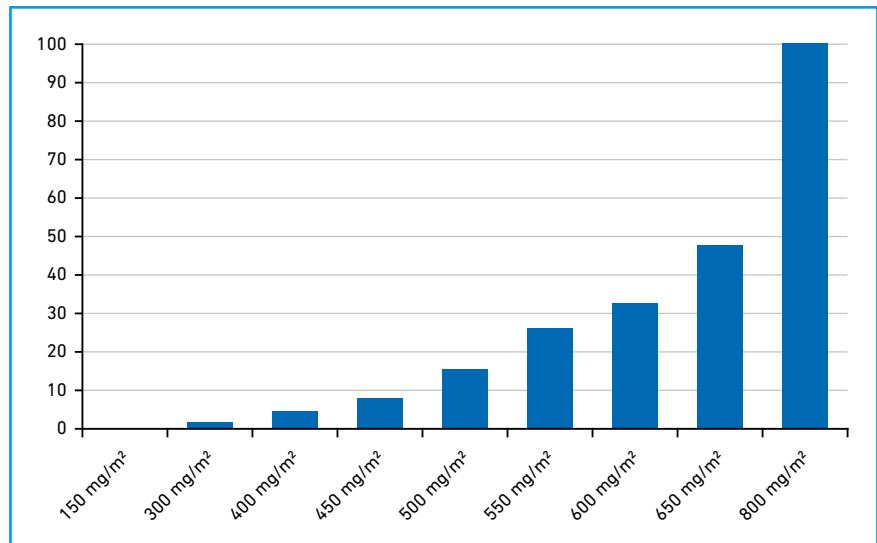


Fig. 1 : Incidence (en %) de la toxicité cardiaque des anthracyclines en fonction de la dose cumulée administrée (d'après [4]).

sous une valeur absolue de FEVG < 53 % est la définition la plus communément admise [5].

Outils de dépistage

1. Biomarqueurs

>>> Les peptides natriurétiques (BNP et NT-ProBNP)

Il existe dans la littérature plus d'une trentaine d'études s'intéressant à la valeur prédictive du BNP ou du NT-ProBNP [6]. Ces études donnent des résultats contradictoires. Retenons que la majorité des études ne retrouve pas de corrélation entre le niveau de BNP ou NT-ProBNP, d'une part, et le développement d'une cardiotoxicité, d'autre part [7, 8]. Ces résultats rendent difficile l'utilisation en routine des peptides natriurétiques [5, 9].

>>> Les troponines

Là encore, la littérature comprend plus d'une trentaine d'études [6]. Si les résultats de ces études tendent à montrer que la troponine possède une capacité de

prédiction plus robuste que les peptides natriurétiques, la grande hétérogénéité des études sur le type de troponine (T ou I, ultrasensible ou non), le seuil utilisé, le *timing* de dosage (avant chaque cycle de chimiothérapie, après chaque cycle, un seul ou plusieurs dosages...) ne permet pas de définir un schéma d'utilisation clair pour le clinicien. Retenons qu'une élévation de la troponine (de préférence la troponine I qui recueille le plus haut niveau de preuve) en cours de chimiothérapie sélectionne probablement une population de patients plus à risque de développer une cardiotoxicité. Il existe certainement une place pour la troponine dans une approche multiparamétrique incluant les paramètres échocardiographiques [5].

>>> Les autres biomarqueurs

Il s'agit essentiellement de marqueurs d'inflammation (CRP, usCRP, IL6), de stress oxydatif (myéloperoxydase) ou d'insuffisance cardiaque (STS2, galectine-3) et de facteurs de croissance (*growth differentiation factor* [GDF]-15, *placenta growth factor* [PGF]). Ces biomarqueurs sont encore à considérer

Revue générale

comme des voies de recherche et non comme des outils que le clinicien pourrait utiliser en routine.

2. Les paramètres échocardiographiques

L'étude des paramètres de fonction diastolique du ventricule gauche, des vitesses en Doppler tissulaire et de la réserve contractile en échographie de stress s'est révélée décevante et n'est pas recommandée en routine.

>>> La déformation longitudinale globale

● La théorie

Depuis quelques années, la mesure de la déformation longitudinale globale (DLG) par *speckle tracking* (que l'on pourrait traduire par "suivi des pixels") s'est imposée comme un paramètre simple et reproductible d'évaluation fine de la fonction systolique du ventricule gauche. Cette technique est basée sur le fait que chaque pixel de l'image a un niveau de gris spécifique qui le distingue des autres pixels. Ainsi, la machine est capable de suivre le déplacement de chaque pixel dans le temps.

Prenons l'exemple de 2 pixels myocardiques espacés d'une distance L_0 à un temps T_0 . Après quelques millisecondes (dT), ces mêmes pixels seront espacés d'une nouvelle distance L . Par définition, la déformation est une valeur sans dimension exprimée en pourcentage et représentant la différence entre L et L_0 normalisée par rapport à la longueur initiale L_0 . La déformation peut donc s'écrire $L-L_0/L_0$ (fig. 2). À l'échelle du myocarde, la DLG représente une intégration de l'ensemble des déformations observées au cours du cycle cardiaque dans la direction longitudinale.

● La pratique

Concrètement, cette technique est basée sur l'acquisition en fenêtre apicale de

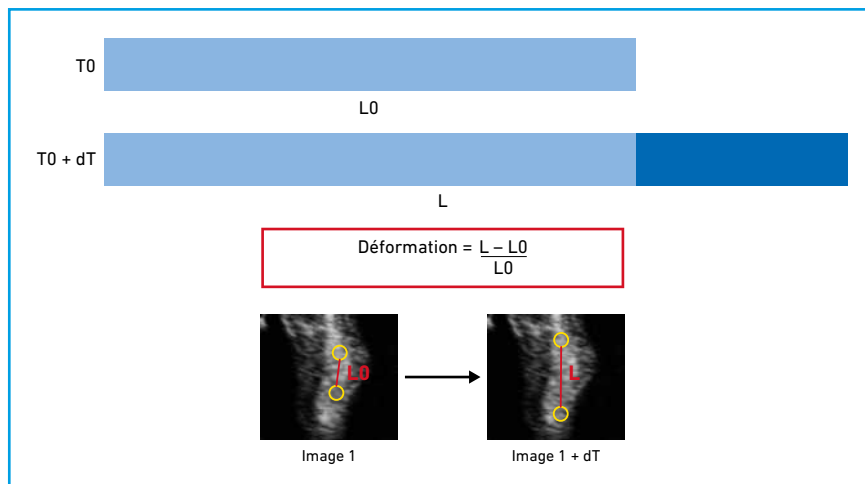


Fig. 2 : Schématisation du calcul de la déformation. Soit une longueur L_0 au temps T_0 et une nouvelle longueur L quelques millisecondes plus tard (dT), la déformation est la différence entre L et L_0 normalisée par rapport à L_0 et exprimée en % (négative en cas de raccourcissement et positive en cas d'allongement).

boucles en 4, 2 et 3 cavités (fig. 3). Une grande précaution doit être apportée afin d'obtenir des boucles à haute cadence image avec un myocarde bien visible et un apex bien dégagé. La prise de la pression artérielle est aussi importante, la DLG étant dépendante de la charge. Une fois les boucles enregistrées, on délimite le myocarde à l'aide de marqueurs et la machine va se charger de suivre dans le temps chaque pixel de ce myocarde. Ce *tracking* doit être vérifié par l'opérateur et, au besoin, corrigé. Lorsque l'échogénicité est insuffisante, il faut parfois renoncer à obtenir une valeur de DLG. Enfin, même si un effort a été fait par les différents constructeurs pour "standardiser" la méthode de mesure de la DLG, il est recommandé de suivre les patients sur une même machine afin d'obtenir des valeurs comparables d'un examen à un autre.

Le lecteur retiendra schématiquement une valeur normale de DLG de $-20\% \pm 2\%$.

Les articles ayant étudié la DLG comme paramètre prédictif de développer une cardiotoxicité sont résumés dans le **tableau I**. Ils aboutissent tous à la conclusion que la DLG a un pouvoir prédictif dans la détection de la cardiotoxicité.

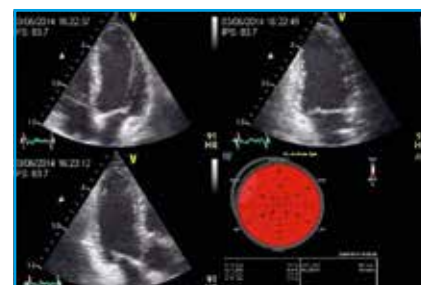


Fig. 3 : Acquisition en fenêtre apicale de boucles en 4 (en haut à gauche), 2 (en haut à droite) et 3 cavités (en bas à gauche) et représentation des déformations longitudinales régionales en œil-de-bœuf (en bas à droite).

● La valeur de DLG avant traitement est-elle intéressante ?

Oui, plusieurs études [10, 11] tendent à montrer qu'une baisse de DLG avant traitement semble être associée à un risque plus important de développer une cardiotoxicité. Cette valeur est donc importante à prendre en considération.

● Quelle valeur de DLG permet de dépister une cardiotoxicité ?

Il est difficile d'avoir une réponse claire à cette question. Il y a en effet deux manières d'interpréter la DLG dans le suivi d'un patient sous chimiothérapie. Une cardiotoxicité peut être prédite soit par une valeur absolue de DLG prise à un moment

Études	N	Type de cancer	Chimiothérapie	Radiothérapie	Taux de cardio-toxicité	Timing de réalisation de la DLG	Valeur seuil choisie	Sensibilité	Spécificité
Valeur absolue de DLG									
Sawaya <i>et al.</i> [12]	81	Sein	Anthracyclines Trastuzumab	60 %	32 %	3 mois	> -19 %	74 %	73 %
Negishi <i>et al.</i> [13]	81	Sein	Anthracyclines Trastuzumab	62 %	30 %	6 mois	> -20,5 %	96 %	66 %
De Almeida Gripp <i>et al.</i> [14]	49	Sein	Anthracyclines Trastuzumab	53 %	10 %	3 mois	> -16,6 %	80 %	95 %
El-Sherbeny <i>et al.</i> [15]	61	Sein	Anthracyclines Trastuzumab	90 %	29,5 %	3 mois	> -18 %	92,5 %	83 %
Charbonnel <i>et al.</i> [11]	86	Lymphome et leucémie aiguë (LA)	Anthracyclines	15 %	7 %	Après 150 mg/m ² d'anthracyclines	> -17,45 %	67 %	97 %
Arciniegas Calle <i>et al.</i> [16]	66	Sein	Anthracyclines Trastuzumab	76 %	20 %	Après le 1 ^{er} cycle de chimiothérapie	> -14,06 %	91 %	83 %
Réduction relative de DLG									
Fallah-Rad <i>et al.</i> [17]	42	Sein	Anthracyclines Trastuzumab	97 %	24 %	3 mois	≥ 10,1 %	79 %	82 %
Negishi <i>et al.</i> [13]	81	Sein	Anthracyclines Trastuzumab	62 %	30 %	6 mois	≥ 11 %	65 %	94 %
Sawaya <i>et al.</i> [18]	43	Sein	Anthracyclines Trastuzumab	12 %	21 %	3 mois	> 10 %	78 %	79 %
Baratta <i>et al.</i> [19]	36	Sein et lymphome	Anthracyclines Trastuzumab	0 %	19,4 %	3 mois	≥ 15 %	86 %	86 %
Mornos <i>et al.</i> [20]	74	Sein et ostéosarcome Lymphome et LA	Anthracyclines	0 %	13 %	6 semaines	≥ 13,1 %	79 %	73 %
Kang <i>et al.</i> [21]	75	Lymphome	Anthracyclines	0 %	18,7 %	Après le 3 ^e cycle de chimiothérapie	> 15,9 %	86 %	75 %
Florescu <i>et al.</i> [22]	40	Sein	Anthracyclines	0 %	35 %	Après le 3 ^e cycle de chimiothérapie	> 9 %	84 %	80 %
De Almeida Gripp <i>et al.</i> [14]	49	Sein	Anthracyclines Trastuzumab	53 %	10 %	3 mois	> 14 %	100 %	93 %

Tableau I : Synthèse des études sur l'apport de la DLG dans la prédiction de la toxicité cardiaque des anthracyclines.

donné dans le suivi, soit par une baisse relative de la DLG entre un examen donné et celui réalisé avant chimiothérapie.

Les recommandations [5] ont tranché pour une baisse relative de DLG par rapport à la DLG mesurée avant chimiothérapie. Une baisse de plus de 15 % est associée à un risque significatif de développer une toxicité cardiaque (**fig. 4**).

● **Quel est le bon rythme de surveillance échographique ?**

Les recommandations [5] sont en faveur de la réalisation d'une échographie avant traitement et d'une seconde en fin de traitement tant que la dose cumulée d'anthracyclines n'a pas dépassé 240 mg/m². En revanche, dès que le patient reçoit plus de 240 mg/m², les experts recom-

mandent de réaliser une échographie avant chaque cycle suivant.

Dans un travail monocentrique mené dans notre hôpital sur 86 patients [11], nous avons pu montrer qu'il pourrait être intéressant de réaliser la première échographie de suivi plus tôt, c'est-à-dire après une dose cumulée de 150 mg/m². Ainsi, une valeur de DLG > -17,45 %

Revue générale

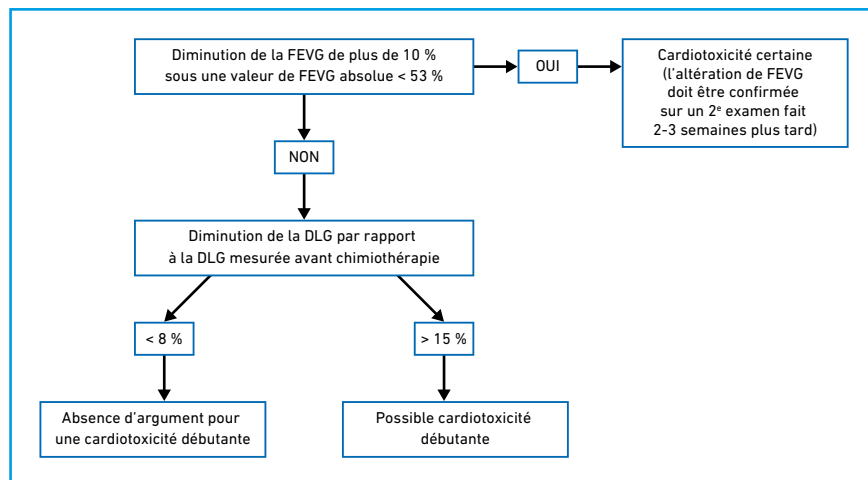


Fig. 4 : Algorithme diagnostique dans le suivi échographique des patients traités par anthracyclines (d'après [5]).
DLG : déformation longitudinale globale ; FEVG fraction d'éjection du ventricule gauche.

prédit avec une bonne spécificité (97 %) le développement futur d'une cardiotoxicité (**tableau I**). Ces résultats restent néanmoins à confirmer dans une étude multicentrique de plus grande ampleur.

3. IRM cardiaque : apport du T1-mapping

Il existe plusieurs travaux récents sur l'intérêt du T1-mapping (cartographie précise de la relaxation longitudinale du myocarde) dans le dépistage précoce de la toxicité cardiaque. Muehlberg *et al.* [23] ont réalisé des IRM cardiaques chez 30 patients atteints de sarcome et recevant des anthracyclines. Le T1 natif du myocarde (c'est-à-dire la valeur T1 du myocarde avant injection de gadolinium) obtenu 48 heures après le début de la chimiothérapie semble être en mesure de prédire l'évolution vers une cardiotoxicité. Ces résultats sont encore à confirmer.

Pourquoi dépister précocement les patients ?

Il existe dans la littérature des arguments pour penser qu'une introduction précoce des traitements classiques de l'insuffisance cardiaque (β -bloquants et/

ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC]) permettrait de stopper le développement de la cardiotoxicité. Ainsi Cardinale *et al.* [24] ont pu montrer chez 201 patients atteints de cardiotoxicité (définie par une altération de la FEVG ≤ 45 %) que plus le traitement cardioprotecteur (énalapril $\pm$ carvedilol) était débuté tôt (idéalement dans les 4 mois suivant le diagnostic de cardiotoxicité), plus les patients avaient de chances d'être répondeurs (c'est-à-dire d'augmenter leur FEVG au-dessus de 50 %). Les répondeurs étaient également les patients qui avaient le moins de complications cardiovasculaires dans le suivi.

Un essai multicentrique est actuellement en cours et teste l'intérêt d'un traitement cardioprotecteur guidé par une altération de la DLG. Cette étude prévoit de randomiser 320 patients à haut risque de cardiotoxicité en une stratégie de surveillance de la DLG et de la FEVG et une stratégie conventionnelle de surveillance de la FEVG uniquement. Les patients développant une altération significative de la DLG entre 2 examens (chute de plus de 12 % de la DLG) recevront un traitement cardioprotecteur. Si les résultats sur les premiers patients ont été publiés en milieu d'année 2018 [25], les conclusions définitives de l'étude ne sont pas encore publiées.

BIBLIOGRAPHIE

1. FELKER GM, THOMPSON RE, HARE JM *et al.* Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000;342:1077-1084.
2. CARDINALE D, COLOMBO A, BACCHIANI G *et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 2015; 131:1981-1988.
3. HENRIKSEN PA. Anthracycline cardiotoxicity. *Heart*, 2018;104:971-977.
4. SWAIN SM, WHALEY FS, EWER MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003;97:2869-2879.
5. PLANA JC, GALDERISI M, BARAC A *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:911-939.
6. TIAN S, HIRSHFIELD KM, JABBOUR SK *et al.* Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol*, 2014;4:277.
7. DAUGAARD G, LASSEN U, BIE P *et al.* Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2005; 7:87-93.
8. KY B, PUTT M, SAWAYA H *et al.* Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:809-816.
9. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:2768-2801.
10. MOUSAVI N, TAN TC, ALI M *et al.* Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50 – 59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015;16:977-984.
11. CHARBONNEL C, CONVERS-DOMART R, RIGAudeau S *et al.* Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for

the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017;18:392-401.

12. SAWAYA H, SEBAG IA, PLANA JC *et al.* Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012;5:596-603.
13. NEGISHI K, NEGISHI T, HARE JL *et al.* Independent and Incremental Value of Deformation Indices for Prediction of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:493-498.
14. DE ALMEIDA GRIFF E, ESCUDINI DE OLIVEIRA G, FEIJÓ LA *et al.* Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. *Arq Bras Cardiol*, 2018;110:140-150.
15. EL-SHERBENY WS, SABRY NM, SHARBAY RM. Prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Echocardiogr*, 2019;17:76-83.
16. ARCINIEGAS CALLE MC, SANDHU NP, XIA H *et al.* Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early sub-clinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*, 2018;18:1037.
17. FALLAH-RAD N, WALKER JR, WASSEF A *et al.* The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57:2263-2270.
18. SAWAYA H, SEBAG IA, PLANA JC *et al.* Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*, 2011;107:1375-1380.
19. BARATTA S, DAMIANO MA, MARCHESI ML *et al.* Serum markers, conventional doppler echocardiography and two-dimensional systolic strain in the

diagnosis of chemotherapy-induced myocardial toxicity. *Argent J Cardiol*, 2013;81:133-138.

20. MORNOS C, PETRESCU L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013; 91:601-607.
21. KANG Y, XU X, CHENG L *et al.* Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:300-308.
22. FLORESCU M, MAGDA LS, ENESCU OA *et al.* Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:83-92.
23. MUEHLBERG F, FUNK S, ZANGE L *et al.* Native myocardial T1 time can predict

POINTS FORTS

- Une détection précoce de la toxicité cardiaque des anthracyclines est possible.
- La mesure de la DLG semble être le paramètre le plus robuste et reproductible.
- Une valeur basale de DLG basse avant chimiothérapie doit alerter le clinicien sur un risque accru de développement d'une toxicité cardiaque.
- Une baisse de plus de 15 % de la DLG par rapport à cette même DLG mesurée avant chimiothérapie identifie les patients très à risque de développer une toxicité cardiaque.
- Une stratégie combinée de dépistage associant un biomarqueur et un paramètre échocardiographique peut se concevoir avec une préférence pour la troponine I et la DLG.
- L'introduction d'un traitement cardioprotecteur (β -bloquant et/ou IEC) guidé par une baisse de DLG est en cours d'évaluation.

development of subsequent anthracycline-induced cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*, 2018;5:620-629.

24. CARDINALE D, COLOMBO A, LAMANTIA G *et al.* Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:213-220.
25. NEGISHI T, THAVENDIRANATHAN P, NEGISHI K *et al.* Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: The SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018;11:1098-1105.

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