

Effets indésirables cardiovasculaires du traitement médicamenteux moderne du cancer

Stephan Zbinden^{a,b}, Michael Bühlmann^{a,c}, Stefan Aebi^{a,c}, Thomas M. Suter^{a,b}

^a Kardio-Onkologie, Inselspital, Bern, ^b Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital, Bern, ^c Universitätsklinik für Onkologie, Inselspital, Bern

Quintessence

- Les effets indésirables cardiovasculaires du traitement oncologique moderne sont un problème de plus en plus grand et comprennent dysfonction cardiaque et ischémie, hypertension artérielle, thromboembolies et arythmies.
- Parmi les chimiothérapeutiques cytotoxiques les *anthracyclines* sont les plus importantes pour ce qui est de leurs effets indésirables cardiovasculaires; en fonction de leur dose elles provoquent une cardiomyopathie progressive, qui ne se manifesterait typiquement que plusieurs années ou décennies après le traitement initial.
- Parmi les inhibiteurs de signaux actuellement utilisés ce sont surtout les *anti-HER2* et *inhibiteurs de l'angiogenèse* qui ont des effets indésirables cardiovasculaires; les premiers peuvent provoquer une dysfonction cardiaque aiguë, la plupart du temps réversible, et les derniers une hypertension artérielle, des thromboembolies et une dysfonction cardiaque.
- Pour les patients présentant déjà des pathologies cardiaques une approche interdisciplinaire, avec médecin traitant, oncologues et cardiologues est indiquée avant tout traitement oncologique ou en cas d'effets indésirables de ce traitement.

Introduction

La mortalité de la plupart des pathologies malignes a continuellement diminué au cours de ces 20 dernières années, notamment grâce à de meilleurs traitements médicamenteux. À part les anticancéreux classiques, cytotoxiques, et les thérapies endocriniennes, les inhibiteurs de signaux sont également utilisés depuis quelques années, en plus ou au lieu des chimiothérapeutiques cytotoxiques. Les cytostatiques tout comme les inhibiteurs de signaux peuvent avoir des effets indésirables cardiovasculaires tels que dysfonction myocardique, ischémie, hypertension artérielle, thromboses et arythmies, devenant importants dans le traitement préventif surtout, dit adjuvant (tab. 1 ). L'incidence de ces effets indésirables augmente du fait que les cancéreux survivent actuellement plus longtemps et deviennent toujours plus âgés, que les inhibiteurs de signaux inhibent des facteurs de survie également dans des cellules non cancéreuses et que le traitement oncologique est souvent prescrit à long terme. Cet article décrit les effets indésirables cardiovasculaires de nouveaux médicaments oncologiques et évoque brièvement les chimiothérapeutiques toxiques et le traitement oncologique endocrinien.



Stephan Zbinden

Les mécanismes physiopathologiques des effets indésirables cardiovasculaires sont nombreux et ont fait l'objet de peu de recherches. La dysfonction cardiaque contractile par exemple semble avoir deux causes différentes: l'une est une atteinte irréversible des cellules myocardiques, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque progressive avec pronostic en général mauvais même des années après la chimiothérapie (cardiotoxicité de type 1, typique des anthracyclines), et l'autre une baisse de la contractilité, la plupart du temps passagère, à pronostic apparemment bon (cardiotoxicité de type 2), typique des inhibiteurs de signaux [1]. Mais nous n'avons pas encore de données sur les évolutions à long terme de la cardiotoxicité de type 2, observée depuis quelques années seulement. La physiopathologie de l'hypertension secondaire aux inhibiteurs de l'angiogenèse et des thromboembolies est tout aussi complexe et peu étudiée.

Chimiothérapeutiques cytotoxiques

Anthracyclines

Les anthracyclines (tab. 1) sont à la base de très nombreux protocoles de chimiothérapie, pour les pathologies malignes aussi bien solides qu'hématologiques. Leur utilisation est cependant souvent limitée par leur toxicité, la cardiotoxicité étant leur effet indésirable irréversible le plus important, qui se manifeste à partir d'une dose de 400 mg/m² d'équivalent doxorubicine sous forme d'insuffisance cardiaque chez 5% des patients [2]. Des doses cumulées supérieures donnent une augmentation rapide de l'incidence de l'insuffisance cardiaque, avec morbidité et mortalité accrues. Les petits enfants surtout (<7 ans), les vieillards (>65 ans) et les hypertendus, de même que les patients déjà porteurs de cardiopathies ou après radiothérapie thoracique courent un plus grand risque de cardiotoxicité. Les patients Hodgkin traités par anthracyclines et radiothérapie ont un risque multiplié par 3-5 de présenter un problème cardiaque après 15-20 ans. Le stress oxydatif, augmenté par les anthracyclines, est responsable de la mort cellulaire dans le myocarde; de toutes nouvelles formes galéniques (par ex.

Stephan Zbinden: Research funding (Hoffmann La Roche LTD), Speakers Bureau (Sanofi-Aventis) et «Unrestricted Grant» de Pfizer AG, Zurich. Thomas M. Suter: Research funding/grants (Hoffmann La Roche LTD), Consultant/Advisor (Hoffmann La Roche, GlaxoSmithKline, Pfizer, Bayer/Onyx), Speakers Bureau (Hoffmann La Roche, Sanofi-Aventis). Stefan Aebi: Consultant ou Advisory Role (Novartis, GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb). Michael Bühlmann n'a aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Tableau 1. Aperçu des plus importants effets indésirables cardiovasculaires de quelques chimiothérapeutiques et inhibiteurs de signaux.

Substance	Effets indésirables cardiovasculaires	Remarques/Incidence
Chimiothérapeutiques cytotoxiques		
<i>Anthracyclines</i>		
Doxorubicine (Adriblastin®)	Cardiomyopathie, IC progressive, arythmies, péricardite (aiguë)	Cardiomyopathie/IC dose-dépendantes: Doxorubicine: 5% à dose cumul de 400 mg/m ² 26% avec 550 mg/m ²
Doxorubicine liposomale (Caelyx®)	Moins de cardiomyopathie	
Epirubicine (Farmorubicin®)	Cardiomyopathie	Epirubicine: 2% avec 720 mg/m ²
Paclitaxel (Taxol®)	Bradycardie, évt DM avec trastuzumab	
Cyclophosphamide (Endoxan®)	Rarement myocardite, péricardite	
5-fluorouracil (Efudix®)	Spasme coronarien, infarctus du myocarde	
Capécitabine (Xeloda®)		
Cisplatine (Platinol®)	Spasme coronarien, infarctus du myocarde	
Inhibiteurs de signaux		
<i>Anti-HER2</i>		
Trastuzumab (Herceptin®)	DM, cardiomyopathie	Trastuzumab: dysfonction 3–18%, IC jusqu'à 4%
Lapatinib (Tyverb®)	(surtout avec anthracyclines)	Lapatinib: évt moins cardiotoxique
<i>Inhibiteurs de l'angiogenèse</i>		
Bévacizumab (Avastin®)	HTA, TE (artérielles/veineuses), DM, IC, allongement du QT	HTA TE DM/IC Bévacizumab: 6–19% –12% –3% ?
Sorafénib (Nexavar®)		Sorafénib: 6–23% –4% ?
Sunitinib (Sutent®)		Sunitinib: 4–47% –4% 8–15%
<i>Inhibiteurs BCR-ABL</i>		
Imatinib (Glivec®)	Œdèmes, rarement DM, allongement du QT	Aucune donnée fiable dans la littérature quant à l'IC
Dasatinib (Sprycel®)		
Nilotinib (Tasigna®)		

IC = insuffisance cardiaque; HTA = hypertension artérielle; TE = thromboembolies; DM/IC = dysfonction myocardique/insuffisance cardiaque.

doxorubicine liposomale) ou des chélateurs comme le dexrazoxane peuvent atténuer la cardiotoxicité des anthracyclines. La doxorubicine liposomale est cependant chère, pas suffisamment étudiée en traitement adjuvant et est grevée d'autres effets indésirables; le dexrazoxane n'est pas admis en Suisse. L'épirubicine à dose équivalente serait moins cardiotoxique que la doxorubicine, mais cela est controversé.

Chimiothérapeutiques non-anthracyclines

Les alkylants tels que le cyclophosphamide ont rarement des effets indésirables cardiovasculaires (tab. 1). A hautes doses, ils peuvent provoquer chez 1–2% des patients une myocardite hémorragique avec dysfonction cardiaque consécutive. Les substances antimicrotubules comme le paclitaxel provoquent surtout des bradycardies aiguës. En association aux anthracyclines et probablement aussi au trastuzumab, elles augmentent le risque de dysfonction contractile, probablement par modification de la pharmacocinétique des anthracyclines ou par effet direct sur les protéines contractiles.

Inhibiteurs de signaux

Des oncologiques dits «ciblés» (targeted) ont pris de l'importance dans le traitement des pathologies malignes

depuis quelques années. Ils comprennent des anticorps et les inhibiteurs de la tyrosine-kinase, la plupart pouvant être pris par voie orale, et s'administrent généralement pendant plusieurs mois ou années.

Anti-HER2 (trastuzumab [Herceptin®]; lapatinib [Tyverb®])

Le *trastuzumab* est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du cancer du sein HER2 positif et qui le sera bientôt dans celui des tumeurs gastro-œsophagiennes. Le trastuzumab seul n'a que peu d'effets indésirables cardiovasculaires, mais dans le cancer du sein il est généralement utilisé après un traitement par anthracyclines ou en association aux taxanes (paclitaxel, docétaxel). Il peut se produire une dysfonction ventriculaire gauche ayant évolué dans des cas isolés vers une grave insuffisance cardiaque et le décès. Le risque de cette complication est fonction du schéma thérapeutique choisi et varie entre 0,4 et 3,6% pour l'insuffisance cardiaque grave et entre 3 et 18% pour la dysfonction systolique asymptomatique [3]. Parmi les facteurs de risque figurent notamment un traitement par anthracyclines parallèle ou précédent, un intervalle court entre chimiothérapie et traitement par trastuzumab, une dysfonction ventriculaire gauche déjà présente, un grand âge et l'obésité [3]. La dysfonction cardiaque est réversible chez la plupart des patients et aucune progression

n'a été constatée jusqu'ici avec des suivis de plus de 3,5 ans. Il peut donc être justifié de poursuivre le trastuzumab même s'il y a une dysfonction contractile, pour autant que ses symptômes soient absents ou minimes et que la fraction d'éjection du ventricule gauche ne baisse pas en dessous de 40% [4]. Il est actuellement difficile d'estimer si l'inhibiteur de la tyrosine-kinase EGFR/HER2 lapatinib a un profil d'effets indésirables cardiovasculaires semblable à celui du trastuzumab. Les premiers résultats montrent que le lapatinib pourrait être moins cardiotoxique. Une comparaison adéquate au trastuzumab ne sera possible qu'avec les études prospectives en cours.

Inhibiteurs de l'angiogenèse

La progression d'une tumeur solide exige un apport sanguin suffisant, dépendant entre autres de facteurs humoraux tels que le VEGF (vascular endothelial growth factor). Les inhibiteurs de l'angiogenèse soit neutralisent le VEGF sélectivement (anticorps) soit inhibent ses récepteurs (inhibiteurs de la tyrosine-kinase). Le VEGF et ses cascades de signaux jouent également un rôle important dans la biologie cardiovasculaire en modulant le tonus vasculaire, protégeant les cellules endothéliales et stimulant la circulation collatérale en cas d'ischémie [5]. Donc tous les inhibiteurs de l'angiogenèse ont des effets indésirables cardiovasculaires, dont hypertension artérielle, thromboembolies et dans certaines circonstances aussi dysfonction myocardique.

Bévacizumab (Avastin®)

Le *bévacizumab* est un anticorps monoclonal contre le VEGF et s'utilise dans plusieurs tumeurs solides. Le *bévacizumab* provoque une hypertension imposant un traitement (de stade 3) chez 9–16% des patients et une crise hypertensive (stade 4) chez 1% [6]. Ces hypertensions peuvent se manifester peu après le début du traitement déjà et provoquer une décompensation cardiaque. Un contrôle adéquat de la tension artérielle peut généralement être obtenu par l'administration d'antihypertenseurs (antagonistes du calcium, inhibiteurs de l'ECA, antagonistes de l'AT1, alpha-/bêtabloquants ou diurétiques), mais il peut s'avérer indispensable d'arrêter le *bévacizumab* [7]. Les

autres effets indésirables cardiovasculaires importants du *bévacizumab* sont thromboembolies artérielles (jusqu'à 11%) et veineuses (jusqu'à 12%), résultant probablement de l'inhibition de la régénération endothéliale. Il n'y a actuellement aucun argument disant que les antiplaquettaires ou les anticoagulants doivent être utilisés pour leur prophylaxie, et leur indication thérapeutique pourrait être limitée par un risque d'hémorragie associé au *bévacizumab*. Nul ne sait exactement si l'inhibition du VEGF est un désavantage sur l'adaptation vasculaire dans l'ischémie coronarienne [6] ni si le *bévacizumab* a un effet direct sur la contractilité myocardique. Les premières études montrent peu de dysfonction contractile cliniquement significative; mais quelques rares patients ayant probablement une insuffi-

fisance cardiaque sur hypertension (induite par le *bévacizumab*) ont été décrits.

Sunitinib (Sutent®) et sorafénib (Nexavar®)

Le *sorafénib* et le *sunitinib* sont des inhibiteurs de la tyrosine-kinase inhibant le récepteur du VEGF d'une part, mais aussi d'autres cascades de signaux. Les deux sont utilisés dans le traitement de plusieurs tumeurs solides. Ils s'administrent par voie orale, généralement pendant plusieurs mois et ont un profil d'effets indésirables cardiovasculaires semblable à celui du *bévacizumab*. Le *sorafénib* déclenche une hypertension artérielle chez 6–23% (stade 3/4) des patients et le *sunitinib* chez 4–47% (stade 3) [8, 9]. Le traitement de cette hypertension peut se faire tout comme pour celle induite par le *bévacizumab* par inhibiteurs du système rénine-angiotensine, bêtabloquants, diurétiques et antagonistes du calcium. Mais le *sunitinib* et le *sorafénib* sont métabolisés par le cytochrome P450 et il ne faut donc pas utiliser les antagonistes du calcium du type non-dihydropyridine (vérapamil, diltiazem). Les complications thromboemboliques du *sorafénib* et du *sunitinib* sont relativement rares comparativement au *bévacizumab*, jusqu'à 4%, malgré leur activité anti-VEGF. Mais une étude de phase 3 avec le *sorafénib* chez des patients ayant un hypernéphrome a constaté significativement plus d'accidents ischémiques myocardiques (2,9 contre 0,4%). Comme pour le *bévacizumab*, nul ne sait exactement si les inhibiteurs de l'adhésivité plaquettaire préviennent ce type de complication. Contrairement au *bévacizumab*, le *sunitinib* semble avoir un effet direct sur la contractilité cardiaque et des patients en insuffisance cardiaque progressive ont été décrits. Chez quelques-uns les enzymes cardiaques ont été augmentés et les lésions cardiaques pourraient s'accompagner d'une perte de myocarde. Dans une étude prospective de phase I/II et dans une étude rétrospective de phase III l'incidence de l'insuffisance cardiaque symptomatique induite par le

Chez les patients en insuffisance cardiaque symptomatique, le traitement oncologique doit être interrompu avec consultation spécialisée à la clé

sunitinib a été de 8 à 15% [8]. Une insuffisance cardiaque a été moins souvent observée dans les grandes études multicentriques de phase II, mais la durée de traitement a été plus brève. D'autres analyses et études sont nécessaires pour mieux évaluer le risque de

cardiotoxicité du *sunitinib*. Sur la base des données à disposition il semble que les vieillards, les patients ayant des facteurs de risque cardiaque ou une anamnèse cardiaque (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque), un BMI <25 ou prétraités par anthracyclines ont un risque accru d'insuffisance cardiaque associée au *sunitinib* [10]. Ces patients doivent donc être surveillés de manière particulièrement prudente. Nul ne sait actuellement si le *sorafénib* provoque lui aussi une dysfonction cardiaque. Des patients traités par *sunitinib* à hautes doses ont développé un allongement de leur QT, raison pour laquelle d'autres médicaments allongeant le QT ne doivent être utilisés que sur indication stricte et sous contrôle ECG.

Inhibiteurs BCR-ABL

Imatinib (Glivec®), nilotinib (Tasigna®) et dasatinib (Sprycel®)

L'imatinib mésylate (Glivec®) est un inhibiteur de la protéine de fusion BCR-ABL et d'autres kinases intracellulaires, utilisé dans le traitement des leucémies chroniques et d'autres tumeurs solides. Rétention liquidienne, œdèmes périphériques et périorbitaires sont des effets secondaires indésirables de l'imatinib témoignant d'un éventuel effet indésirable cardiaque. Il y a effectivement eu 10 patients en insuffisance cardiaque associée à l'imatinib dans une série d'observation provenant d'un seul centre. Ceci n'a toutefois pas été confirmé dans une analyse rétrospective de deux grandes études multicentriques [12]. Les patients sous imatinib doivent malgré tout être surveillés cliniquement, surtout du fait qu'il s'agit souvent d'un traitement chronique. Le nilotinib et le dasatinib sont deux successeurs et le

dasatinib a un profil d'effets indésirables cardiaques identique à celui de l'imatinib. Ces deux médicaments allongent le QT.

Médicaments oncologiques endocriniens

Tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole [Arimidex®]; létrozole [Femara®]; exémestane [Aromasin®])

La thérapie endocrinienne par tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase (IA) est appliquée dans le traitement adjuvant du cancer du sein positif pour les récepteurs aux œstrogènes. Elle est actuellement poursuivie pendant au moins cinq ans et ses effets cardiovasculaires importants ne sont pas qu'à court mais aussi à long terme. Le tamoxifène augmente le risque thromboembolique, étant un agoniste partiel des œstrogènes, surtout au cours des deux premières années de traitement, et pro-

Tableau 2. Recommandations d'exams cardiovasculaires préliminaires et de contrôle pour patients sous traitement oncologique. Ces recommandations sont de classe d'évidence C et se basent sur l'interprétation de la littérature disponible par les auteurs.

Substance	Avant traitement	Contrôles de routine	Mesures à prendre dans des situations particulières
Chimiothérapeutiques cytotoxiques			
Anthracyclines	Anamnèse, status, ECG LVEF si facteurs de risque cardiaque ou cardiopathie	Anamnèse, status LVEF si symptômes LVEF après la fin du traitement chez les patients avec facteurs de risque cardiaque	Patients à risque cardiaque (v. texte) ou traitement suivant pas inhibiteurs de signaux: consultation spécialisée Dysfonction cardiaque ou IC: troponine, BNP; consultation spécialisée: traitement de l'IC
Placlitaxel	Anamnèse, status, ECG	LVEF si symptômes, si avec trastuzumab	
Cyclophosphamide	Anamnèse, status, ECG		
5-fluorouracil	Anamnèse, status, ECG	ECG si douleurs thoraciques	
Capécitabine			
Cisplatine	Anamnèse, status, ECG		
Inhibiteurs de signaux			
<i>Anti-HER2</i>			
Trastuzumab	Anamnèse, status, ECG	Anamnèse, status, ECG	Patients à risque cardiaque: consultation spécialisée
Lapatinib	LVEF si facteurs de risque cardiaque, cardiopathie, prétraitement par anthracyclines	LVEF si symptômes et tous les 6 mois, évt après le traitement	Dysfonction cardiaque ou IC: troponine, BNP; traitement de l'IC et consultation spécialisée
<i>Inhibiteurs de l'angiogenèse</i>			
Bévacizumab	Anamnèse, status, ECG	Anamnèse, status, ECG	Patients à risque cardiaque: consultation spécialisée
Sorafénib	LVEF si facteurs de risque cardiaque, cardiopathie, prétraitement par anthracyclines	TA initialement quotidienne	HTA réfractaire au traitement: traitement selon les recommandations et consultation spécialisée
Sunitinib		LVEF si symptômes et tous les 3-6 mois avec sunitinib, sorafénib?	Dysfonction cardiaque ou IC: troponine, BNP; traitement de l'IC et consultation spécialisée
<i>Inhibiteurs BCR-ABL</i>			
Imatinib	Anamnèse, status, ECG	Anamnèse, status, ECG	IC symptomatique: troponine, BNP; écho; traitement de l'IC et consultation spécialisée
Dasatinib			
Nilotinib			

LVEF = fonction ventriculaire gauche (échocardiographie/ventriculographie par radionucléides); IC = insuffisance cardiaque.

voque des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires. Il a en plus un effet bénéfique sur le profil lipidique et abaisse l'incidence de l'infarctus du myocarde et la mortalité cardiaque [11]. Les IA n'ont probablement aucun effet notable sur le profil lipidique et n'augmentent pratiquement pas le risque thromboembolique. Mais comme dans les grandes études cliniques les IA sont toujours comparés au tamoxifène, les profils lipidiques des patients traités par IA semblent moins bons que ceux des patients traités par tamoxifène. Il n'y a malgré tout aucune donnée sûre que le risque cardiovasculaire des patients traités par IA soit plus élevé que celui de ceux traités par tamoxifène.

Suivi des patients

L'anamnèse du patient oncologique est importante pour juger du risque d'effets indésirables de son traitement. Les patients âgés (>65 ans), ceux ayant déjà une maladie cardiovasculaire, les hypertendus et diabétiques ont un risque accru de présenter un effet indésirable cardiovasculaire sous traitement oncologique. En cas de maladie cardiovasculaire déjà présente, surtout cardiopathie ischémique et hypertension, une bonne posologie médicamenteuse est importante pour atténuer ce risque. L'évaluation clinique régulière doit notamment comporter la capacité d'effort, les symptômes de l'ischémie d'organes et la dyspnée. A chaque consultation, les mesures de la tension artérielle après 10 minutes de repos sont importantes, tout comme l'examen clinique des poumons, du cœur et de la périphérie.

Parmi les examens techniques, l'ECG n'a de sens qu'en cas de suspicion clinique de cardiopathie ischémique ou d'arythmies. La discussion sur la nécessité des examens réguliers de la fonction ventriculaire gauche chez tous les patients fait actuellement l'objet de controverses. Chez nos patients à risque accru d'effet indésirable cardiovasculaire, nous effectuons une échocardiographie en général avant le début et à la fin d'un traitement par anthracyclines et avant le début d'un traitement par anti-HER2 ou inhibiteurs de l'angiogenèse. Pour les traitements à long terme par inhibiteurs de signaux, *trastuzumab*, *lapatinib* et *sunitinib* surtout, nous la répétons généralement une fois en cours de traitement. Une ventriculographie par radionucléides peut être une alternative à l'échocardiographie, surtout si pour des raisons techniques celle-ci n'est pas possible. Chez les patients asymptomatiques présentant une baisse de leur fraction d'éjection du ventricule gauche (LVEF) de plus de 20% en valeur absolue ou à moins de 50%, une consultation spécialisée à la clé devrait être ordonnée. Les autres méthodes d'examen de la fonction car-

diaque, dont notamment le dosage des biomarqueurs cardiaques tels que la créatine-kinase (CK), la troponine ou le Brain Natriuretic Peptide (BNP) ne permettent pas d'identifier de manière fiable les patients ayant une dysfonction VG. Mais nous y recourons chez des patients ayant une dysfonction cardiaque asymptomatique pour évaluer leur risque d'effet indésirable. Si ces biomarqueurs n'augmentent pas chez eux, nous avons tendance à poursuivre le traitement oncologique pour autant que la fonction ventriculaire gauche ne tombe pas en dessous de 40%. Dans de telles situations nous administrons souvent les inhibiteurs de l'ECA et parfois les bêtabloquants dans le but de soutenir la fonction du ventricule gauche, même s'il n'y a aucune recommandation dans ce sens (tab. 2 ↻). Il faut encore attendre pour savoir dans quelle mesure de nouvelles techniques d'imagerie, dont l'IRM cardiaque ou des échodopplers spéciaux (strain rate, speckle tracking) pourront être utilisées pour le diagnostic précoce de la dysfonction cardiaque. Chez les patients en insuffisance cardiaque symptomatique, et tout spécialement pour un traitement adjuvant, le traitement oncologique doit être interrompu avec consultation spécialisée à la clé.

De nouveaux médicaments oncologiques inhibant la cascade de signaux seront très bientôt utilisés dans le traitement des pathologies malignes. Pour en augmenter l'efficacité, plusieurs inhibiteurs de signaux et chimiothérapeutiques seront en outre associés. Mais tant que ces médicaments n'attaquent pas spécifiquement que les cellules malignes, des effets indésirables dans d'autres systèmes d'organes sont à prévoir. De bonnes connaissances des effets indésirables prévisibles et une approche interdisciplinaire dans le traitement des complications ont donc une importance capitale.

Correspondance:

Dr Stephan Zbinden
Kardio-Onkologie
Inselspital Bern
CH-3010 Bern
stephan.zbinden@insel.ch
cardio-oncology@insel.ch
www.cardio-oncology.org

Références recommandées

- Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3777–84.
- Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlo-magno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3859–65.
- Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1613–8.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der modernen, medikamentösen Krebstherapie /

Effets indésirables cardiovasculaires du traitement médicamenteux moderne du cancer

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2900–2.
- 2 Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3777–84.
- 3 Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3859–65.
- 4 Mackey JR, Clemons M, Verma S, Delgado D, Dent S, Paterson A, et al. Cardiac Management During Adjuvant Trastuzumab Therapy: Recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol.* 2008;15(1).
- 5 Meier P, Gloekler S, Zbinden R, Beckh S, de Marchi SF, Zbinden S, et al. Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. *Circulation.* 2007;116(9):975–83.
- 6 Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):186–93.
- 7 Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology.* 2005;69(Suppl 3):25–33.
- 8 Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* 2007;370(9604):2011–9.
- 9 Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008;9(2):117–23.
- 10 Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1613–8.
- 11 Ewer MS, Gluck S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer.* 2009;115(9):1813–26.