

Cardiologie

Le prix de la survie: effets indésirables cardiovasculaires des traitements oncologiques

Prof. Dr méd. Thomas M. Suter^a, PD Dr méd. Urban Novak^b

^a Zentrum für Herzinsuffizienz, Kardio-Onkologie, Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital, Bern

^b Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern

Cette année, la Société Européenne de Cardiologie a publié un document de consensus essentiel portant sur les effets indésirables cardiovasculaires des traitements oncologiques [1]. Ce document présente un intérêt particulier pour les médecins de premier recours*, car bon nombre des effets indésirables décrits deviennent uniquement manifestes des années après le traitement oncologique en question, autrement dit lorsque les patients sont à nouveau principalement suivis par leur médecin de famille.

Le fait que ces effets indésirables cardiovasculaires soient actuellement au centre de l'attention est attribuable au succès des traitements oncologiques rencontrés au cours des dernières années. Un patient doit d'abord «survivre» au cancer avant que ces complications tardives ne puissent se manifester. Etant donné que le pronostic de nombreux cancers s'est amélioré au cours des dernières années, le nombre de patients présentant de telles complications tardives ne cesse de s'accroître.

Quelle est au juste l'ampleur du problème? Il est globalement difficile de répondre à cette question. Cette problématique dépend à la fois du traitement oncologique administré, de l'âge du patient au moment du traitement, ainsi que des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires préexistants. Sont particulièrement touchés les malades ayant reçu une thérapie oncologique à base d'anthracyclines associée à une radiothérapie thoracique, autrement dit les patients atteints par ex. de cancer du sein, de sarcome et de lymphome. Les patients survivant à un lymphome de Hodgkin présentent un risque 4-7 fois plus élevé de développer une cardiopathie coronaire ou une insuffisance cardiaque 30-40 ans après le traitement oncologique et, chez ces patients, l'incidence cumulative des maladies cardiovasculaires s'élève à 50% [2].

Il s'est avéré que les patients qui étaient âgés de moins de 25 ans lors de la pose du diagnostic avaient un risque particulièrement élevé et présentaient, après l'âge de 60 ans, une incidence cumulative de cardiopathie co-

ronaire, de cardiopathie valvulaire et d'insuffisance cardiaque de respectivement 20, 31 et 11%.

Des données similaires ont également été rapportées pour les enfants atteints de cancer: l'incidence cumulative des maladies cardiovasculaires chez les personnes de 40 ans ayant survécu à un cancer pédiatrique s'élève à 11%, et la chimiothérapie à base d'anthracyclines et la radiothérapie augmentent le risque de complications cardiovasculaires tardives de plus de 18 fois [3]. De telles complications se retrouvent déjà sous une forme subclinique 5-10 ans après la fin du traitement chez 50% des survivants [4].

D'après nous, ces données ne peuvent avoir qu'une seule conséquence possible: les patients ayant reçu des traitements oncologiques potentiellement cardiotoxiques doivent faire l'objet d'une surveillance cardiovasculaire régulière à long terme, leurs facteurs de risque cardiovasculaire doivent être optimisés et leurs complications cardiaques, même si elles sont encore asymptomatiques, doivent être traitées conformément aux recommandations en vigueur afin d'éviter une progression de la maladie ou du moins de la ralentir [5-7].

Pour les patients asymptomatiques, le document de consensus mentionné ci-dessus préconise un bilan cardiovasculaire, y compris échocardiographie, 5 et 10 ans après une chimiothérapie à base d'anthracyclines et un bilan cardiovasculaire, y compris épreuve d'effort et échocardiographie, tous les 5 ans durant toute la vie après une radiothérapie médiastinale [1].



Thomas M. Suter

* Aux fins d'une meilleure lisibilité, on renoncera à l'utilisation simultanée de la forme masculine et féminine. Toutes les désignations concernant des personnes sont en conséquence valables autant pour des femmes que pour des hommes.

Des programmes similaires sont déjà établis dans certains pays d'Europe du Nord et du Royaume-Uni pour les survivants (adultes) de cancers pédiatriques. En Suisse, il n'existe malheureusement pas encore d'initiative correspondante qui serait, d'après nous, urgemment nécessaire.

Les dommages qui sont à l'origine de complications cardiovasculaires tardives sont induits au cours du traitement oncologique et se manifestent parfois aussi déjà durant le traitement ou peu après. En font partie le dysfonctionnement cardiaque et l'insuffisance cardiaque systolique, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle, les arythmies et les allongements de l'intervalle QTc, les évènements thromboemboliques, mais également les affections péricardiques (tab. 1). La radiothérapie également, en particulier lorsqu'elle est appliquée au niveau thoracique ou mammaire, est associée à des complications cardiovasculaires tardives, englobant

cardiomyopathie restrictive, cardiopathie coronaire, valvulopathies cardiaques, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, hypertension pulmonaire et péricardite constrictive (tab. 1). Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces complications sont multiples et la progression de la maladie est influencée par de nombreux facteurs, incluant entre autres les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables conventionnels. Si de tels facteurs sont présents ou insuffisamment contrôlés, la probabilité d'une complication tardive se trouve accrue [7]. Dès lors, une consultation consécutive dans le but de réduire et de traiter des facteurs de risque s'avère judicieuse.

Complications précoces de traitements oncologiques

Outre les complications tardives des traitements oncologiques décrites ci-dessus, la détection de certaines complications précoces s'avère également essentielle pour le médecin de premier recours. Ces complications englobent d'une part le dysfonctionnement cardiaque et l'insuffisance cardiaque après anthracyclines (c.-à-d. doxorubicine, épirubicine), qui entraînent typiquement une cardiotoxicité progressive [1].

D'autres traitements oncologiques, qui sont souvent administrés à long terme ou jusqu'à progression du cancer, peuvent également provoquer un dysfonctionnement cardiaque. En font partie des médicaments pour le traitement du cancer du sein (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib), du cancer du foie et du rein (inhibiteurs du VEGF, tels que sunitinib, sorafénib et pazopanib), de la leucémie myéloïde chronique (inhibiteurs de BCR-ABL, tels que dasatinib, nilotinib et ponatinib) ou du myélome multiple (inhibiteurs de protéase, tels que bortézomib ou carfilzomib).

L'ischémie myocardique associée aux traitements oncologiques survient entre autres en cas d'administration de médicaments (fluoropyrimidines telles que 5-FU, capécitabine orale ou plus rarement, inhibiteurs du VEGF) visant à traiter des tumeurs gastro-intestinales. A ce point de vue aussi, la détection précoce s'avère essentielle, car l'initiation de mesures appropriées permet non seulement de prévenir des complications graves telles qu'un infarctus du myocarde ou des arythmies, mais elle permet aussi souvent de poursuivre le traitement oncologique malgré les effets indésirables. Une hypertension artérielle survient chez jusqu'à 40% des patients recevant les inhibiteurs du VEGF sunitinib, sorafénib, pazopanib, vandétanib et axitinib, avec 20% de ces patients développant une hypertension artérielle sévère [1]. En cas de détection et de traitement précoce, le traitement oncologique peut être

Tableau 1: Manifestations précoces et tardives associées à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

Manifestations principalement associées à la chimiothérapie

Dysfonctionnement cardiaque et insuffisance cardiaque

Ischémie myocardique

Valvulopathies cardiaques

Arythmies

Hypertension artérielle

Évènements thromboemboliques

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs et accident vasculaire cérébral

Hypertension pulmonaire

Complications péricardiques

Manifestations principalement associées à la radiothérapie

Dysfonctionnement cardiaque et insuffisance cardiaque

Cardiopathie coronaire

Valvulopathies cardiaques

Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire

Hypertension pulmonaire

Complications péricardiques

Manifestations précoces (semaines – mois)

Dysfonctionnement cardiaque et insuffisance cardiaque

Ischémie myocardique

Hypertension artérielle

Arythmies

Évènements thromboemboliques

Complications péricardiques

Manifestations tardives (années)

Dysfonctionnement cardiaque et insuffisance cardiaque

Ischémie myocardique

Valvulopathies cardiaques

Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs et accident vasculaire cérébral

Hypertension pulmonaire

Complications péricardiques

poursuivi malgré ces effets indésirables chez la plupart des patients [1].

Les médicaments oncologiques peuvent également être à l'origine d'un allongement de l'espace QT et, en association avec d'autres médicaments, provoquer des torsades de pointes. Sont classiquement à l'origine de ces effets indésirables le trioxyde d'arsenic, les inhibiteurs du VEGF (sorafénib, sunitinib, pazopanib, vandétanib, axitinib), le dasatinib, le nilotinib et le vému-rafénib. Lors de l'administration de ces médicaments, la surveillance par ECG de repos constitue un examen de dépistage essentiel, et un allongement du QTc >500 ms devrait conduire à un contrôle minutieux de tous les médicaments administrés.

Résumé

Le traitement oncologique médicamenteux et radiothérapeutique a connu de nombreux succès au cours de ces dernières années et nos patients atteints de cancers bénéficient de ce fait d'un pronostic nettement supérieur. Ces succès sont toutefois en partie grevés d'un accroissement de la morbidité et de la mortalité à long terme associées au traitement, notamment sur le plan cardiovasculaire. La détection précoce de ces complications constitue un pré-requis essentiel afin d'améliorer encore davantage le pronostic des patients survivant à des affections oncologiques.

Bon nombre des données collectées jusqu'à ce jour portant sur les conséquences cardiovasculaires à long terme après traitement oncologique proviennent d'analyses rétrospectives de données de registres, bien que le nombre de patients analysés soit très élevé. A l'heure actuelle, différentes études prospectives à long terme sont en cours, incluant avant tout des patients atteints de cancer du sein ou de lymphome, dans le but d'analyser de manière détaillée le risque cardiovascu-

laire. Ces études permettront de définir plus précisément les facteurs prédictifs et de mieux identifier les patients à risque de complications tardives.

Les auteurs soutiennent explicitement ces efforts et participent activement à ces projets de recherche. De plus, une collaboration étroite entre généralistes, oncologues, radio-oncologues et cardiologues est absolument indispensable en vue de garantir une prise en charge optimale des patients survivant à des affections malignes et par ce biais, réduire les conséquences de ces complications tardives.

Disclosure statement

T.M.S. a perçu des honoraires pour des conférences de la part de Roche, Janssen, Novartis (insuffisance cardiaque). U.N. n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 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(36):2768–801.
- van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):1007–17.
- Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, et al. Cardiac diseases following childhood cancer treatment: Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(1):31–8.
- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629–36.
- Chen AB, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost effectiveness and screening interval of lipid screening in Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5383–9.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685–91.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987–98.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Thomas M. Suter
Zentrum für Herzinsuffizienz
Leiter Allgemeine
Herzinsuffizienz
Universitätsklinik für
Kardiologie
Universitätsspital –
Inselspital
CH-3010 Bern
Thomas.Suter[at]insel.ch