

Echocardiographie et chimiothérapie

Patricia REANT
C.H.U. Haut-Lévêque, BORDEAUX
patricia.reant@chu-bordeaux.fr



Les nouvelles thérapies anti-cancéreuses ont rallongé l'espérance de vie des patients et une proportion croissante d'entre eux est en rémission complète grâce à ces traitements. Leur cardiotoxicité est l'un des effets secondaires les plus craints car elle est responsable d'une augmentation de la mortalité du fait de complications cardiaques et notamment d'insuffisance cardiaque, de myocardopathies ischémiques, d'arythmie, d'hypertension et de thrombo-embolisme. La détection précoce des lésions myocardiques est cruciale d'autant plus qu'elle peut faciliter la mise en place de mesures thérapeutiques.

Epidémiologie

L'incidence de la cardiotoxicité dépend de différents facteurs liés à la chimiothérapie (type de drogue, dose administrée à chaque cycle, dose cumulée, calendrier et voie d'administration, pic de concentration des anthracyclines, combinaison à d'autres drogues cardiotoxiques comme l'Endoxan® et le trastuzumab (Herceptine®), association à la radiothérapie) ou liés aux patients (âge >60 ans ou <15 ans, sexe féminin, présence de facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, HTA,...), antécédents de pathologie cardiovasculaire, radiothérapie médiastinale préalable). La fréquence de cette cardiotoxicité augmente également avec le temps.

Les anthracyclines sont les principalement en cause. Elles peuvent être responsable d'une cardiotoxicité précoce non prévisible ou d'une toxicité tardive dose-dépendante. L'échocardiographie a un rôle majeur dans la surveillance régulière et prolongée (des années après la fin du traitement) des patients, enfants comme adultes, sous anthracyclines et notamment par étude de la fonction systolique ventriculaire, classiquement par la mesure de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). D'autres traitements comme le 5 fluoro-uracile (5FU), le trastuzumab (Herceptine®) sont également cardiotoxiques. Le **Tableau 1** résume les effets toxiques cardiovasculaires des différents agents chimiothérapeutiques.

Toxicité cardiovasculaire des agents chimiothérapeutiques

Drogues associées à l'insuffisance cardiaque chronique	Anthracyclines / Anthraquinolones Cyclophosphamide Trastuzumab et autres anticorps monoclonaux inhibiteurs de la tyrosine kinase
Drogues associées à l'ischémie ou au thrombo-embolisme	Antimétabolites (fluorouracil, capecitabine) Agents antimicrotubule (paclitaxel, docetaxel) Cisplatine Thalidomide Bevacizumab
Drogues associées à l'hypertension artérielle	Cisplatine Sunitinib, Sorafenib
Drogues associées à d'autres effets toxiques	Busulfan Cyclophosphamide (à fortes doses) Paclitaxel Vinblastine, Bléomycine Vincristine Arsenic trioxide Bléomycine, Méthotrexate, Busulfan, Cyclophosphamide (à fortes doses) Fibrose pulmonaire

Tableau 1.

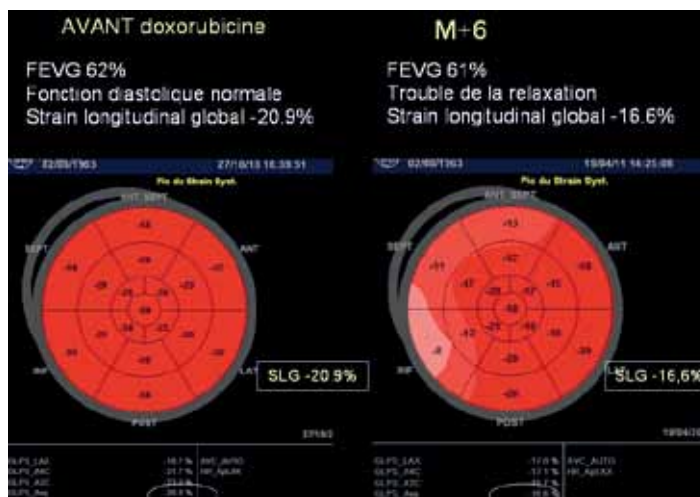


Figure 1
Exemple de détection précoce de la cardiotoxicité aux anthracyclines.

Mécanismes de la cardiotoxicité des anthracyclines

1. La cardiotoxicité précoce

La toxicité précoce aux anthracyclines apparaît dans les heures suivant la perfusion. Elle n'est pas dose-dépendante et est imprévisible. Apparaissent de simples modifications ECG transitoires asymptomatiques (30% des cas) fréquentes et bénignes ou des troubles du rythme (fibrillation atriale, extrasystoles auriculaires ou ventriculaires) moins fréquents. Cette toxicité est aiguë et ne contre-indique pas la poursuite du traitement. Il est toutefois conseillé de veiller à un bon équilibre hydro-électrolytique et à éviter les hypokaliémies. Exceptionnellement peuvent survenir, particulièrement chez l'enfant, des atteintes myocardiques et/ou péricardiques d'installation progressive mais évoluant irrémédiablement vers une insuffisance cardiaque sévère irréversible en quelques semaines.

2. La cardiotoxicité tardive

Il s'agit d'une véritable cardiomyopathie toxique, dose-dépendante, aboutissant à une altération de la fonction contractile myocardique avec défaillance cardiaque. C'est une toxicité cumulée. Pour la doxorubicine, la fréquence de l'insuffisance cardiaque est évaluée à 0.14% pour une dose cumulée de 400mg/m², 7% pour 550mg/m², 18% pour 700mg/m² et jusqu'à 50% pour 1000mg/m². Différents processus physiopathologiques semblent intervenir dont principalement la formation de radicaux libres et l'apoptose myocytaire.

Dépistage et monitoring de la cardiotoxicité

Le diagnostic positif de cardiopathie aux anthracyclines est histologique et repose sur la biopsie myocardique. Cependant, en pratique, l'attitude est non invasive et l'évaluation repose sur la réalisation de l'échocardiographie. L'échocardiographie thoracique est la technique de choix non invasive et non irradiante recommandée avant mise

en place du traitement et pour le suivi des patients sous chimiothérapie. Elle permet la quantification de la fonction systolique (par la FEVG en utilisant la méthode de Simpson biplan) et de la fonction diastolique du VG, la recherche d'atteintes valvulaires, de péricardite et d'effusion péricardique.

On définit classiquement la cardiotoxicité par une baisse de 10% de la FEVG (en valeur absolue) ou d'une FEVG <45-50% quand elle était initialement >50%. Des règles de prescription de la doxorubicine basées sur la surveillance de la FEVG ont été proposées en 1987 et leur respect permet de réduire l'incidence de la survenue d'insuffisance cardiaque par 4.

On définit classiquement la cardiotoxicité aux anthracyclines par une baisse de 10% de la FEVG (en valeur absolue) ou d'une FEVG <45-50% quand elle était initialement >50%.

L'apport des nouvelles techniques échocardiographiques (FEVG 3D, analyse 2D/3D des déformations myocardiques) pourraient permettre un dépistage plus précoce de l'atteinte de la fonction systolique VG. Des études sont actuellement en cours dans cette optique. Des travaux préliminaires réalisés par Jurcut et al montrent que la cardiotoxicité concerne toutes les couches du myocarde et que les différentes composantes de déformation myocardique (radiale, circonférentielle et longitudinale) sont altérées.

Le Doppler tissulaire à l'anneau mitral (E', A', S') est reconnu pour son rôle pronostique en combinaison à l'onde E mitrale ainsi que pour évaluer les pressions de remplissage VG (E/E').

La **figure 1** montre un exemple de détection précoce de la toxicité aux anthracyclines par analyse de la fonction VG, 6 mois après le début du traitement. A 6 mois, alors que la FEVG est préservée, on observe l'apparition d'un trouble de la relaxation VG

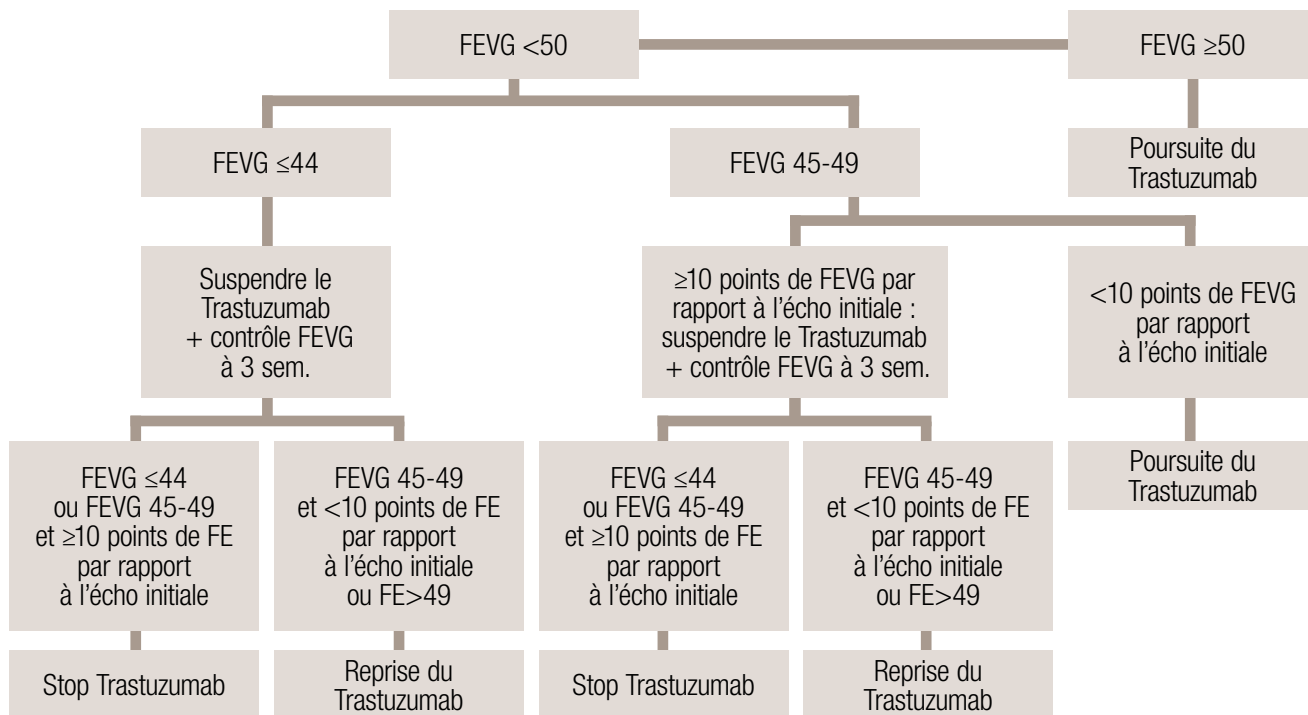


Figure 2
Monitoring de la FEVG chez les patients sous Trastuzumab.

associé à des anomalies de la déformation longitudinale du VG (par l'analyse 2D strain basée suivi des marqueurs acoustiques ou « speckle-tracking »).

Recommandations pour le monitoring échocardiographique et la prise en charge de la cardiotoxicité

Le rythme de surveillance conseillé est avant l'instauration du traitement, après administration de 50% de la dose planifiée, à la dose cumulée de 300mg/m² de doxorubicine, de 450mg/m² d'épirubicine ou 60mg/m² de mitoxantrone [III, A] puis avant et après chaque nouvelle administration d'anthracyclines [III, A] et après 3, 6 et 12 mois après la fin de des cures de chimiothérapie [III, B].

Si le patient a <15 ans ou > 60 ans, à la dose cumulée de 240mg/m² de doxorubicine ou de 360 mg/m² d'épirubicine [III, B].

Le suivi est recommandé 4 et 10 ans après la chimiothérapie chez les patients traités à <15 ans [III, B] ou après l'âge de 15 ans mais avec une dose cumulée de >240 mg/m² de doxorubicine ou >360mg/m² d'épirubicine [III, B].

Lors de la réalisation de l'échocardiographie doivent être étudiés précisément la FEVG, le profil mitral en Doppler pulsé combiné au DTI à l'anneau mitral.

Actuellement, une réduction de ≥20% de la FEVG par rapport à l'échocardiographie initiale ou une diminution de la FE en dessous de 50% nécessitent une surveillance rapprochée ou d'espacer les cures de chimiothérapie.

En cas de traitement agressif, en l'absence de symptôme, il peut être nécessaire d'administrer des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des bêtabloquants (sous 2 mois après la fin de la cure).

Chez les patients devant prendre du trastuzumab, une FEVG initiale de <54% est définie comme un facteur de risque particulier de développement d'une insuffisance cardiaque. La **figure 2** présente un algorithme recommandé pour la prise en charge des patients sous Trastuzumab en fonction de la FEVG.

RÉFÉRENCES

1. Cheitlin MD et al. ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 1997;95:1686-1744.
2. Cheitlin MD et al. ACC/AHA/ASE Guideline update for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 2003;108:1146-1162.
3. Altana R et al. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatments: strategy for early detection. *Lancet Oncol* 2009;10:391-399.
4. Mackey JR et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol* 2008;15:24-35.
5. Jurcut R et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1283-1289.