

Cardiotoxicité des traitements du cancer en pédiatrie: dépistage, prévention et traitements

Maëlle de Ville de Goyet¹, Stéphane Moniotte², Bénédicte Brichard¹

1. Services d'Hématologie-Oncologie pédiatrique, Clin. Univ. St-Luc, UCL, Bruxelles

2. Cardiologie pédiatrique, Clin. Univ. St-Luc, UCL, Bruxelles

Les avancées thérapeutiques en hématologie et oncologie pédiatrique permettent à un nombre important d'enfants d'être guéris et d'atteindre l'âge adulte. Cependant, les traitements du cancer, et en particulier les anthracyclines et la radiothérapie médiastinale, sont potentiellement cardio-toxiques et contribuent à une morbidité et une mortalité significatives à long terme. Cette revue résume brièvement les différentes techniques actuellement disponibles ou émergentes pour le suivi cardiaque des patients, les moyens de prévention pour limiter la cardiotoxicité et les traitements de ces complications cardiaques une fois qu'elles ont été diagnostiquées. Les pathologies cardiovasculaires étant la cause principale de décès chez ces survivants, le dépistage précoce d'une dysfonction cardiaque reste la clé de voûte du devenir à long terme de ces patients.

Introduction

Le traitement des cancers pédiatriques est le paradigme d'une réussite médicale moderne qui a permis la guérison de maladies au départ incurables. Le taux de survie actuel à 5 ans est de plus de 80% et la population de survivants de cancer ne cesse de grandir, ce qui nous amène à nous focaliser sur les effets secondaires des traitements du cancer (1, 2). La cardiotoxicité est l'une des complications chroniques les plus sévères rapportées, principalement liée à l'utilisation des anthracyclines et de la radiothérapie médiastinale. Le dépistage de cette cardiotoxicité et sa prise en charge sont les nouveaux challenges des hématologues pédiatres. A ce jour, il n'existe pas de consensus sur le suivi optimal cardiaque à offrir à ces patients.

Monitoring cardiovasculaire

Ce chapitre se concentre surtout sur la surveillance cardiaque à long terme et plus particulièrement sur les outils prometteurs d'un dépistage précoce des toxicités cardiaques tardives.

Monitoring pendant les traitements

Des directives pour la surveillance cardiaque sont disponibles pour plusieurs protocoles de traitement de cancer, même si, le plus souvent, il n'existe pas de consensus international. Néanmoins, l'*American Heart Association* (AHA) recommande que tous les enfants recevant une chimiothérapie potentiellement cardio-toxique subissent une échocardiographie transthoracique avant le traitement (3).

Monitoring après les traitements et suivi au long cours

Au vu des risques substantiels de maladies cardiovasculaires, les survivants de cancers pédiatriques devraient bénéficier d'un suivi cardiaque tout au long de leur vie. Ceci doit particulièrement être pris en compte lors d'événements tels qu'une grossesse, des exercices physiques importants, des infections graves systémiques ou des interventions chirurgicales majeures. Aujourd'hui, les mesures échocardiographiques de la fonction systolique ventriculaire gauche sont reproductibles et restent l'outil de dépistage le plus couramment utilisé.

Electrocardiographie

L'électrocardiographie est utile pour la détection d'arythmies secondaires aux traitements. La réalisation d'un électrocardiogramme à 12 dérivations est une pratique courante au début et à la fin du traitement, mais il n'y a actuellement pas de lignes directrices quant à l'agenda précis pour le suivi à long terme.

Echocardiographie et Doppler tissulaire

L'AHA recommande que tous les enfants recevant une chimiothérapie potentiellement cardio-toxique subissent une échocardiographie transthoracique avant le traitement, avec des évaluations supplémentaires en fonction des indications cliniques (3). Pour le suivi, la

Tableau: Fréquences recommandées des échographies cardiaques ou du MUGA scan
(extrait de *Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines*) (24).

Age au traitement*	Radiation avec impact potentiel sur le cœur	Dose d'anthracyclines**	Fréquence recommandée
< 1 an	Oui	Toute dose	Chaque année
	Non	< 200mg/m ²	Tous les 2 ans
		≥ 200mg/m ²	Tous les ans
1-4 ans	Oui	Toute dose	Chaque année
	Non	< 100mg/m ²	Tous les 5 ans
		≥ 100 à < 300mg/m ²	Tous les 2 ans
≥ 5 ans	Oui	≥ 300mg/m ²	Tous les ans
		< 300mg/m ²	Tous les 2 ans
		≥ 300mg/m ²	Tous les ans
	Non	< 200mg/m ²	Tous les 5 ans
		≥ 200 à < 300mg/m ²	Tous les 2 ans
		≥ 300mg/m ²	Tous les ans

* Age au 1^{er} traitement cardiotoxique (anthracyclines ou radiothérapie)

** Basée sur une dose isotoxique équivalente de doxorubicine

fraction de raccourcissement (FS) et la fraction d'éjection (FE) sont le plus souvent utilisées comme paramètres systoliques standard.

D'autre part, le Doppler tissulaire est une technique non invasive d'échocardiographie permettant d'évaluer la contractilité myocardique et sa relaxation. Son intérêt dans le contexte clinique est encore en cours d'évaluation (4). Selon des études récentes chez l'adulte, l'imagerie Doppler tissulaire couplée à l'échographie pourrait être plus sensible dans la détection infra-clinique de la dysfonction diastolique (5-7).

Ventriculographie isotopique et scintigraphie myocardique

La ventriculographie isotopique, ou MUGA scan (*Multi Gated Acquisition Scan*), permet de détecter une détérioration subclinique de la fonction cardiaque avec une excellente reproductibilité, même chez les patients avec des fenêtres acoustiques médiocres (2). Bien qu'une étude récente ait montré que le MUGA scan semble être plus sensible que l'échographie dans la détection des dysfonctionnements cardiaques induits par les anthracyclines (8), son rôle dans la surveillance à long terme reste à définir, à la lumière notamment de l'émergence de la résonance magnétique nucléaire (RMN).

La scintigraphie myocardique pourrait être un outil prometteur pour la détection précoce de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines (9), mais là aussi, plus de données sont nécessaires avant que des recommandations puissent être établies.

Marqueurs biochimiques cardiaques

L'utilité des paramètres biochimiques sanguins comme outil de dépistage chez les patients traités par anthracyclines est encore sujette à débat. La stratégie la plus prometteuse pour détecter les lésions cardiaques sera probablement d'associer un panel de biomarqueurs avec des outils non invasifs d'imagerie cardiaque. Les biomarqueurs intéressants, les paramètres idéaux d'imagerie cardiaque, le calendrier d'un tel dépistage et la mise en place d'une échelle de risque cardiaque chez les patients pédiatriques restent à définir (10, 11).

Les biomarqueurs les plus étudiés actuellement sont les troponines cardiaques, marqueurs directs de la mort des myocytes, et les peptides natriurétiques, marqueurs d'étirement des fibres des myocytes.

Résonance magnétique cardiaque (RMN)

Seules 2 études par RMN cardiaque ont évalué la dysfonction cardiaque après un traitement d'anthracyclines. Dans la première série de 22 patients adultes présentant une fonction cardiaque normale avant la chimiothérapie, une diminution significative de la fraction d'éjection était rapportée ainsi qu'une augmentation de la prise de contraste par le myocarde en rehaussement tardif (12). La seconde a étudié l'intérêt de la RMN chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer (n = 28, âge moyen 16,4 ans). Ils constataient que l'index volumétrique en fin de systole augmentait avec une diminution de la fraction d'éjection des ventricules gauche et droit au cours du traitement par anthracyclines. Néanmoins, aucun signe clinique d'insuffisance cardiaque ou de cardiomyopathie n'a été observé (13).

Bien que la RMN soit un outil très sensible, reproductible et prometteur, d'autres études sont nécessaires pour préciser son rôle dans le dépistage de la cardiotoxicité chez les survivants d'un cancer.

Epreuve d'effort cardio-pulmonaire

L'épreuve d'effort cardio-pulmonaire est une technique prometteuse. Elle peut en effet révéler un dysfonctionnement cardio-respiratoire non détectable sur des études au repos. A nouveau, davantage de recherches sont nécessaires pour déterminer sa place dans le dépistage de la cardiotoxicité tardive dans cette population (14, 15).

Moment optimal de la surveillance de la fonction cardiaque

Le *Children Oncology Group* (COG) commence à proposer des lignes directrices pour le suivi cardiaque au long cours des survivants de cancer. Ainsi, le COG a proposé un calendrier de surveillance en fonction de l'âge, des doses d'anthracyclines et/ou des doses de rayons reçues (16) (**Tableau**).

Prévention des complications cardiovasculaires

La prévention des complications reste un domaine de recherche important, mais plusieurs mesures préventives ont déjà été testées.

La limitation de la dose cumulative d'anthracyclines

La plupart des protocoles de traitement pour les cancers tant de l'adulte que de l'enfant tentent de limiter la dose cumulative maximale d'anthracyclines (17). Cependant, il n'existe actuellement pas de dose fiable connue en pédiatrie en deçà de laquelle aucune cardiotoxicité n'apparaît, en particulier pour les dysfonctionnements cardiaques chroniques.

L'utilisation de différents schémas d'administration d'anthracyclines

L'avantage de la perfusion lente par rapport aux bolus d'anthracyclines reste controversé. Si une perfusion continue réduit le pic d'anthracyclines, elle prolonge l'exposition au produit. Une revue systématique de la *Cochrane Database* sur les différentes doses administrées chez les adultes a conclu qu'une durée de perfusion d'anthracyclines de 6 heures ou plus réduit le risque d'insuffisance cardiaque clinique et le risque de dommages cardiaques infracliniques. Néanmoins, ce travail n'a pas réussi à démontrer les avantages des perfusions continues sur les bolus chez les enfants en raison du nombre limité de patients pédiatriques participant à l'étude. Les modalités d'admini-

stration doivent encore être évaluées chez les enfants avant que des recommandations spécifiques puissent être faites (18).

Les analogues, les anthracènediones et les nouvelles formulations d'anthracyclines

Les analogues tels que l'épirubicine, l'idarubicine ou la mitoxantrone ont montré une toxicité cardiaque diminuée dans les études précliniques et cliniques, mais aucune donnée n'est disponible en pédiatrie (19).

Les anthracyclines liposomales ont été introduites pour réduire la cardiotoxicité de la doxorubicine tout en préservant son efficacité antitumorale, mais dans la population pédiatrique, plus de données sont nécessaires pour pouvoir fournir des recommandations factuelles et les utiliser en toute sécurité.

Les agents cardioprotecteurs

Comprendre le mode d'action des anthracyclines a conduit à des stratégies visant à prévenir ou à réduire leur cardiotoxicité, sans interférer avec leur efficacité. Divers agents cardioprotecteurs potentiels sont à l'étude. Parmi ceux-ci, le dexrazoxane est le médicament le plus étudié. La méta-analyse de la *Cochrane Database* a démontré que le dexrazoxane réduit significativement la survenue de la toxicité des anthracyclines chez les adultes, mais aucune recommandation ne peut être faite à ce jour chez les enfants (20). De plus, les lignes directrices publiées en 2008 par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) n'ont pas non plus recommandé l'utilisation du dexrazoxane en pédiatrie (21). En effet, il y aurait des risques graves d'apparition de nouveaux cancers (leucémie myéloïde aiguë et myélodysplasie) chez les enfants recevant du dexrazoxane. Il y aurait aussi un risque accru d'aplasie médullaire grave et d'infections sévères. Ce médicament ne doit donc pas être utilisé dans ces groupes d'âge.

La radiothérapie

Les techniques modernes, incluant la planification du traitement en 3 dimensions, l'utilisation d'un accélérateur linéaire, le respect de la pondération antérieure/postérieure, l'utilisation du bloc sous-carinaire au dessus de 30Gy et la technique de champ d'irradiation, diminuent, mais ne suppriment pas les risques de séquelles cardiaques (22).

La prévention post-thérapeutique

Certains facteurs déclenchants pouvant conduire à l'apparition soudaine de symptômes cardiaques sont actuellement connus: tout d'abord, les facteurs qui accélèrent la croissance somatique comme la croissance normale ou l'utilisation d'hormone

de croissance, ou des facteurs qui augmentent les besoins hémodynamiques (par exemple: la grossesse, l'accouchement, l'exercice intense, l'anesthésie générale...). D'autre part, des maladies concomitantes telles qu'une hypertension systémique, une infection ou une insuffisance rénale peuvent aussi précipiter l'apparition de symptômes cardiaques des années après un traitement par anthracyclines. Les mesures de prévention devraient aussi se focaliser sur ces facteurs déclenchants afin de surveiller adéquatement les survivants de cancer (22). En outre, tous les patients devraient être informés des risques cardiovasculaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie, ainsi que de la nécessité d'un suivi au long cours. Un mode de vie sain et la pratique d'exercices physiques ont montré un réel bénéfice chez les patients ayant survécu à un cancer dans l'enfance et devraient donc être fortement encouragés.

Les traitements

Traitement de la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique et prévention de sa progression

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Cette thérapie visant à réduire la postcharge du ventricule gauche peut changer le cours d'une dysfonction ventriculaire gauche progressive. Peu d'études ont étudié l'effet des IEC chez les survivants de cancer infantile, mais elles montraient néanmoins une amélioration transitoire de la fonction cardiaque (23-25).

Les antagonistes des récepteurs β -adrénergiques

Les antagonistes β -adrénergiques peuvent également réduire la cardiotoxicité induite par les anthracyclines (26). A ce jour, peu d'études existent et davantage de données sont nécessaires pour fournir des lignes directrices fondées.

La thérapie par hormone de croissance

L'hormone de croissance a été proposée comme traitement de la cardiomyopathie et de l'insuffisance cardiaque gauche car elle augmente l'épaisseur de la paroi ventriculaire. Cependant, cet effet semble perdu à l'arrêt du traitement (27).

Traitement des cardiomyopathies et de l'insuffisance cardiaque congestive

Le traitement standard de l'insuffisance cardiaque congestive se concentre sur la correction des anomalies sous-jacentes telles que la postcharge accrue et la diminution de la contractilité. Fait à noter, Levitt et al. ont démontré que sur les trois dernières décennies, il y a eu une augmentation conséquente

du nombre de transplantations cardiaques chez les survivants de cancer pédiatrique (28).

Traitement de l'arythmie

Tout patient atteint de cardiomyopathie est à risque d'arythmies ventriculaires et d'anomalies de la conduction. Ces patients doivent subir un ECG de 24 heures de dépistage de manière régulière. Lorsqu'une arythmie est démontrée, un traitement anti-arythmique ou un défibrillateur doit évidemment être envisagé. Lors de l'utilisation des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques, l'attention devrait être accordée à leur effet inotrope négatif potentiel car ils peuvent déprimer davantage la fonction myocardique ou interférer avec d'autres médicaments (22, 26).

Traitement des lésions secondaires à la radiothérapie (coronaropathies, valvulopathies et maladie du péricarde)

Les options de traitement pour la maladie coronarienne comprennent le pontage coronarien et l'angioplastie percutanée. Bien que les régurgitations valvulaires légères puissent bénéficier d'une prise en charge médicale visant à réduire la postcharge, le traitement est essentiellement chirurgical dans les cas modérés à sévères. Pour la péricardite, plus de la moitié des patients ne nécessite pas de traitement en cas de péricardite aiguë et 40% d'entre eux répondent simplement au repos associé aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux diurétiques (22).

Conclusions

Le taux de survie de la plupart des cancers de l'enfant s'est amélioré de façon remarquable au cours des dernières décennies (1).

Avec ce succès, il est devenu indispensable de considérer la morbidité et la mortalité associées aux traitements contre le cancer. Les survivants sont en effet à risque de développer toute une série d'effets indésirables (1-3). Parmi ceux-ci, la cardiotoxicité est l'une des complications chroniques les plus graves avec un taux de mortalité élevé, survenant même plusieurs décennies après le traitement.

Ceci implique la nécessité de surveiller de manière fiable la cardiotoxicité induite par les traitements. Des stratégies supplémentaires pour la détection précoce et la prévention des maladies cardiovasculaires doivent être mises en place et l'éducation des survivants et des professionnels de la santé sur les séquelles potentielles des thérapies anticancéreuses demeure essentielle.

Au cours des cinq dernières années, les taux de survie n'ont plus considérablement changé. Ces chiffres stables suggèrent que des stratégies de traitement novateurs sont maintenant nécessaires pour améliorer les résultats. La recherche clinique doit se concentrer sur le développement de nouvelles thérapies visant non seulement à accroître le taux de survie, mais également à diminuer la gravité des effets secondaires tardifs. Le but des traitements futurs serait d'assurer une vie exempte de séquelles à long terme pour chaque enfant diagnostiqué avec un cancer (1).

Remerciements

Ce travail a été soutenu par le Fonds National de la Recherche Scientifique (Grant Télévie - FNRS n°7.4637.09), le Fonds National pour la Recherche en Cardiologie Pédiatrique, la Fondation «Salus Sanguinis» et le Centre du Cancer des Cliniques Universitaires St-Luc.

Références

- Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010;28:2625-34.
- Hudson MM. Survivors of childhood cancer: coming of age. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:211-31.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146-62.
- Kapusta L, Tijssen JM, Groot-Loonen J, et al. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:1099-108.
- Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol* 2011;32:342-53.
- Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:351-69.
- Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity: what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer* 2008;16:437-45.
- Corapcioglu F, Sarper N, Berk F, et al. Evaluation of anthracycline-induced early left ventricular dysfunction in children with cancer: a comparative study with echocardiography and multigated radionuclide angiography. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:71-80.
- Kremer LC, Tiel-van Buul MM, Ubbink MC, et al. Indium-111-antimyosin scintigraphy in the early detection of heart damage after anthracycline therapy in children. *J Clin Oncol* 1999;17:1208.
- Bryant J, Picot J, Baxter L, et al. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2007;43(13):1959-66.
- Doli A, Dominici R, Cardinale D, et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008;130:688-95.
- Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging-a pilot study. *Am Heart J* 2001;141(6):1007-13.
- Oberholzer K, Kunz RP, Ditttrich M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac MRI after treatment for childhood cancer. *Rofo* 2004;176(9):1245-50.
- Klika RJ, Golik KS, Drum SN, et al. Comparison of physiological response to cardiopulmonary exercise testing among cancer survivors and healthy controls. *Eur J Appl Physiol* 2011;111(6):1167-76.
- De Caro E, Smeraldi A, Trocchio G, et al. Subclinical cardiac dysfunction and exercise performance in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(1):122-6.
- Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivor of Childhood, Adolescent and Young Adult. Cancer. Version 3.0, October 2008.
- van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD003917.
- van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, et al. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD005008.
- van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD005006.
- Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a long-term cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized, multicenter trial. *Lancet Oncol* 2010;11:950-61.
- Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 Clinical Practice Guideline Update: Use of Chemotherapy and Radiation Therapy Protectants. *J Clin Oncol* 2008;27:127-145.
- Adams MJ, Duffy SA, Constine LS, Lipshultz SE. Cardiovascular effects of cancer therapy. In: *Survivors of childhood and adolescent cancer*. Ed. Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS. Chapter 10. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2005:p133-159.
- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4517-22.
- Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004;22:820-8.
- Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474-81.
- Simbret VC, Duffy SA, Dadlani GH, et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. *Pediatric Drugs* 2005;7:187-202.
- Lipshultz SE, Vlach SA, Lipsitz SR, et al. Cardiac changes associated with growth hormone therapy among children treated with anthracyclines. *Pediatrics* 2005;115:1613-22.
- Levitt G, Anazodo A, Burch M, et al. Cardiac or cardiopulmonary transplantation in childhood cancer survivors: an increasing need? *Eur J Cancer* 2009;45:3027-34.

Reçu: 16/10/2012 – Accepté: 29/10/2012

EN DIRECT DE L'INDUSTRIE

Réintroduction de Caelyx®

Janssen annonce que Caelyx® (doxorubicine liposomale pégylée) a été réintroduit depuis le 29 avril. La production de Caelyx® a donc été normalisée. C'est en raison de la disponibilité limitée du médicament que le programme *Caelyx Managed Access* (CMA) avait été mis sur pied. Ce programme a permis de garantir un cycle de traitement complet à une série de patients pour lesquels aucune autre alternative thérapeutique n'était disponible.

Grâce au stock de Caelyx® accumulé dans le cadre du CMA et suite à la reprise de la production régulière, le programme peut maintenant être arrêté.

Depuis le 29 avril, le pharmacien hospitalier peut donc à nouveau passer des commandes normales auprès de Janssen tant pour des patients existants (issus du CMA) que pour des nouveaux patients.