

Cardiotoxicité des anthracyclines : mécanismes, dépistage, prévention et prise en charge thérapeutique

Cardiotoxicity of Anthracyclines: mechanisms, screening, prevention, and therapeutic approach

Saoussen Antit¹, Selma Charfeddine², Wala Ben Kridis³, Afef Khanfi³, Leila Abid²

1. Service de cardiologie, Hôpital des FSI, La Marsa

2. Service de cardiologie, Hôpital Hédi Chaker Sfax

3. Service d'oncologie, Hôpital Hédi Chaker Sfax

RÉSUMÉ

Les anthracyclines sont considérées comme le médicament cytostatique le plus efficace pour le traitement de divers cancers et elles ont contribué à une amélioration significative de la survie globale. Cependant, les anthracyclines constituent une cause importante de cardiotoxicité aiguë et chronique. À long terme, elles exposent à un risque d'insuffisance cardiaque, ce risque étant étroitement lié à la dose cumulée reçue par le patient. Plusieurs mécanismes ont été impliqués dans le développement de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. Un dépistage précoce de cette cardiotoxicité est possible grâce aux biomarqueurs biologiques, notamment les troponines, et l'étude de la déformation myocardique longitudinale globale par speckle tracking en échocardiographie. Pour prévenir la cardiotoxicité, plusieurs stratégies ont été établies : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les sartans, les bêtabloquants, les antagonistes de l'aldostérone et les statines ; des chélateurs du fer ; et par le développement de nouveaux dérivés d'anthracyclines peu ou pas cardiotoxiques.

Cette mise au point décrira les mécanismes impliqués dans la cardiotoxicité induite par les anthracyclines, les moyens de dépistage précoce et les stratégies de prévention et de prise en charge en cas de cardiotoxicité

MOTS-CLÉS

Anthracycline;
cardiotoxicité;
dépistage;
échocardiographie;
biomarqueurs;
prévention

SUMMARY

The anthracyclines are considered the most effective cytostatic drugs for the treatment of various cancers and have significantly contributed to the improvement of overall survival. However, anthracyclines are a major cause of both acute and chronic cardiotoxicity. In the long term, they pose a risk of heart failure. This risk is closely linked to the cumulative dose received by the patient. Several mechanisms have been implicated in the development of anthracycline-induced cardiotoxicity. Early detection of this cardiotoxicity is possible through biological biomarkers, including troponins, and the assessment of global longitudinal strain using speckle tracking in echocardiography. To prevent cardiotoxicity, several strategies have been established: angiotensin-converting enzyme inhibitors, sartans, beta-blockers, aldosterone antagonists, statins, iron chelators, and the development of new anthracycline derivatives that are minimally or non-cardiotoxic. This review will describe the mechanisms involved in anthracycline-induced cardiotoxicity, early detection methods, prevention and management strategies in cases of cardiotoxicity

KEYWORDS

Anthracyclines;
cardiotoxicity ;
mechanisms ;
monitoring ;
echocardiography ;
biomarkers ; prevention

Correspondance

Saoussen Antit

Service de cardiologie, Hôpital des FSI, La Marsa

INTRODUCTION

Les anthracyclines, très largement utilisées en oncologie, ont contribué à une amélioration considérable de la survie globale (SG) au cours des dernières décennies et représentent les médicaments cytostatiques les plus puissants pour le traitement de divers cancers (SG à 5 ans de 80 %) [1]. Cependant, cette efficacité s'est faite au prix d'une toxicité cardiaque allant d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique asymptomatique à une insuffisance cardiaque (IC) clinique de très mauvais pronostic [2]. Le risque de développer une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) après un traitement par anthracyclines a été évalué à 9 % [3]. 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. De nombreux traitements associés et/ou adjuvants favorisent l'atteinte cardiaque. Il en est de même de la radiothérapie associée. La fréquence dépend du type d'anthracyclines, de la dose et des facteurs de risque de cardiotoxicité des patients à savoir des antécédents cardiovasculaires et/ou facteurs de risque cardiovasculaires

Il est donc indispensable de reconnaître les mécanismes, les modalités de dépistage et de prévention de la cardiotoxicité aux anthracyclines afin de planifier une surveillance adéquate pour chaque patient.

Indications des anthracyclines et mécanisme d'action

Les anthracyclines (doxorubicine, daurorubicine, épirubicine, idarubicine et mitoxantrone) sont des molécules cytostatiques utilisées pour le traitement de plusieurs types de cancers solides et hématologiques (tableau 1). Le mécanisme d'action des anthracyclines repose sur l'inhibition de la topoisomérase-2 α dans les cellules tumorales et 2 β dans les cardiomyocytes. Cette inhibition provoque dans les deux cellules l'accumulation de fragments d'ADN, la dysfonction mitochondriale et l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène, ce qui amène à la mort cellulaire [4].

Tableau 1. Principaux cancers sensibles aux anthracyclines

Cancers solides	Cancers hématologiques
Cancer du sein	Leucémie lymphoblastique aigue
Cancer du poumon à petites cellules	Leucémie myoblastique aigue
Cancers digestifs (œsophage, estomac)	Lymphome d'Hodgkin
Cancer de la thyroïde	Lymphome non Hodgkinien
Sarcome d'Ewing	Lymphome cutané à cellules T
Sarcome des tissus mous	
Ostéosarcome	

Définition de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines

La cardiotoxicité induite par les anthracyclines peut se traduire par une altération de la FEVG asymptomatique (manifestation la plus fréquente) ou un tableau d'IC de sévérité variable. Les recommandations ESC 2022 fournissent désormais une définition univoque de cardiotoxicité induite par la chimiothérapie anticancéreuse, ce qui limite les incohérences diagnostiques et facilite la prise en charge des patients [5].

Les éléments principaux pour la définition de la cardiotoxicité aux anthracyclines et sa sévérité en fonction des symptômes, de la fonction ventriculaire gauche et du dosage des biomarqueurs sont résumés dans le tableau 2 [5].

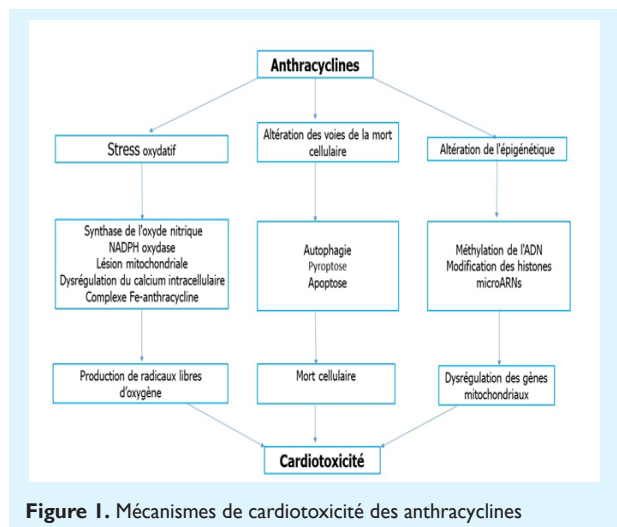
Tableau 2. Définition de la cardiotoxicité myocardique aux traitements anti cancéreux [5]

Définition de la toxicité	Degré de sévérité de la toxicité	Prise en charge
Toxicité cardiaque myocardique symptomatique secondaire à l'administration d'une chimiothérapie (insuffisance cardiaque)		
	Très sévère	IC nécessitant un support inotrope ou la discussion d'une transplantation cardiaque.
	Sévère	Hospitalisation pour IC
	Moderément sévère	Patient ambulatoire nécessitant la majoration du traitement diurétique du traitement de l'insuffisance cardiaque.
	Peu sévère	Patient peu symptomatique ne nécessitant pas de modification de son traitement.
Toxicité cardiaque myocardique asymptomatique secondaire à l'administration d'une chimiothérapie		
	Sévère	Altération récente de la FEVG avec une FEVG < 40 %
	Moderément sévère	Réduction récente de la FEVG avec une baisse de plus de 10 points d'unités de FEVG et une FEVG comprise entre 40 et 49 % Ou Réduction récente de la FEVG de moins de 10 avec FEVG comprise entre 40 et 49 % associée à une baisse relative du SLG > 15 % ou une élévation récente des biomarqueurs cardiaques.
	Peu sévère	FEVG > 50 % et une baisse relative du SLG de 15 % et/ou une élévation de la troponine.

Mécanismes de la toxicité cardiaque des anthracyclines

Le mécanisme spécifique de la toxicité par les anthracyclines reste encore peu clair. Un des mécanismes évoqués fait intervenir la génération de radicaux libres élevés de l'oxygène et la peroxydation des lipides membranaires des cardiomyocytes toutes deux secondaires à l'exposition

aux anthracyclines. Ces dernières peuvent favoriser la production de radicaux libres, soit par réaction enzymatique directe, soit après formation d'un complexe anthracycline-fer. Au sein de la cellule, les anthracyclines stimulent la libération de l'ion ferrique Fe^{3+} à partir de la transferrine et de la ferritine pour former un complexe très stable [6,7]. Les anions super oxydés générés peuvent être directement responsables de dommages subcellulaires ou convertis en peroxydes d'hydrogène et en radical hydroxyle très réactif. Ces agents hautement toxiques réagissent avec les lipides, les protéines et les acides nucléiques conduisant à la peroxydation lipidique, à la réduction des lipides riches en soufre et à des modifications de l'ADN [7]. Les cardiomyocytes pauvres en moyen d'élimination des radicaux libres (catalases et glutathion peroxydase) seraient particulièrement sensibles à une telle agression. Par ailleurs, il a été évoqué le rôle de la topo isomérase (TOP) 2B. La TOP2 peut dérouler les filaments d'ADN pendant la réplication, la transcription ou la recombinaison. L'inhibition de la TOP 2 par les anthracyclines est responsable d'un dysfonctionnement des mitochondries [4,6-10] (Fig 1).



La cardiotoxicité aux anthracyclines est classiquement classée de type I irréversible [3]. Toutefois, cette classification est à nuancer. En effet, l'apparition de marqueurs précoces de l'atteinte myocardique tels que la troponine (détection de l'atteinte cellulaire préclinique) rend possible l'identification rapide de la cardiotoxicité et permettrait l'instauration précoce d'un traitement spécifique avec la possibilité d'une régression

partielle ou totale de l'atteinte cardiaque [3, 11].

La cardiotoxicité liée aux anthracyclines est probablement un phénomène continu débutant à l'échelle cellulaire suivi par une atteinte fonctionnelle aboutissant progressivement à l'insuffisance cardiaque [3]. La cardiotoxicité apparaît dès la première exposition (élévation de la troponine) [11], la chute de la FE, par contre, prend habituellement plusieurs mois et l'atteinte clinique est souvent tardive et peut prendre plusieurs années [9, 12, 13]

Facteurs de risque de la cardiotoxicité des anthracyclines et stratification du risque de cardiotoxicité

Le risque d'atteinte cardiaque est plus élevé en présence de facteurs de risque de cardiotoxicité [5, 9]. 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 cardiaque. Le risque de dysfonction ventriculaire gauche est plus élevé. Pour un seuil de 50 % de FEVG, la fréquence de dysfonction ventriculaire gauche est évaluée à environ 9 % [2]. La dose cumulée d'anthracyclines est également un facteur majeur (tableau 3). Le risque d'IC induite par les anthracyclines augmente avec la dose cumulée administrée de 3-5 % avec 400 mg/m² à 18-48 % pour 700 mg/m². L'incidence varie également en fonction de la molécule : de 3 à 26 % pour la doxorubicine (dose cumulative totale (DCT) conseillée : 550 mg/m²), de 1 à 3,5% pour l'épirubicine (DCT conseillée : 900 mg/m²), de 5 à 18 % pour l'idarubicine (DCT conseillée : 93 mg/m²) et de 7 à 13 % pour la mitoxantrone (DCT : 160 mg/m²) [14]. Des études ont montré que des altérations histologiques dans les biopsies endomyocardiques peuvent survenir chez des patients ne recevant que 240 mg/m² de doxorubicine [9,16], ce qui suggère que d'autres paramètres plus prédictifs sont manifestement nécessaires.

Une bonne connaissance de ces facteurs permettra de stratifier le risque de cardiotoxicité (tableau 3) et de personnaliser le suivi des patients les plus à risque. L'estimation du risque cardiovasculaire global et l'estimation du risque d'événements à 10 ans doivent être réalisées selon les recommandations [5]. C'est le

score de risque HFA-ICOS qui est retenu (tableau 4), basé sur la présence des facteurs de risque cardiovasculaire, les antécédents cardiovasculaires des patients, les biomarqueurs cardiaques, les données de l'ETT et l'histoire oncologique. La société européenne de cardiologie a mis à disposition dans son application un calculateur intégré permettant un calcul rapide de ce score. Bien que non intégré à ce calcul de risque, les patients recevant une dose de doxorubicine > 250mg/m² seront considérés comme à plus haut risque de cardiotoxicité [5].

Tableau 3. Stratification du risque de toxicité cardiaque secondaire à l'administration des anthracyclines selon le score HFA-ICOS [5].

Facteurs de risque	Niveau de risque
Insuffisance cardiaque ou cardiomyopathie	Très Haut risque
Valvulopathie sévère	Haut risque
ATCD d'infarctus du myocarde ou de revascularisation par pontage aorto-coronaire ou angioplastie	Haut risque
Angor stable	Haut risque
FEVG < 50 %	Haut risque
50 < FEVG < 54%	Risque moyen
Elévation de la troponine avant administration des anthracyclines	Risque moyen
Elévation du BNP ou du NT pro BNP avant administration des anthracyclines	Risque moyen
Age ≥ 80 ans	Haut risque
65 < Age < 79 ans	Risque moyen
Hypertension artérielle	Risque moyen
Diabète	Risque moyen
Insuffisance rénale chronique	Risque moyen
Exposition préalable aux anthracyclines	Haut risque
Radiothérapie de l'hémi champ thoracique gauche ou médiastinale	Risque moyen
Tabagisme Actif ou ATCD de tabagisme	Risque moyen
IMC ≥ 30 kg / m ²	Risque moyen

ATCD : antécédent, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, IMC : indice de masse corporelle

Tableau 4. Evaluation du risque de toxicité avant introduction des anthracyclines selon le score HFA-ICOS [5].

Niveau de risque	Score HFA-ICOS
Faible risque	0-1 FDR moyen
Risque intermédiaire	2-4 FDR moyen
Haut risque	≥ 5 FDR moyen ou 1 Haut FDR
Très haut risque	1 FDR de très Haut risque

FDR : facteur de risque

Dépistage de la cardiotoxicité aux anthracyclines

Le potentiel cardiotoxique des anthracyclines étant maintenant bien établi, il est indispensable de mettre en place un suivi longitudinal des patients recevant cette molécule avant, pendant et après la chimiothérapie afin de dépister sa survenue le plus précocement possible. Ce dépistage précoce permettrait une introduction précoce des traitements classiques de l'IC (β -bloquants et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC]) et ainsi de stopper le développement de la cardiotoxicité [6,12,14].

Tous les patients devant recevoir un traitement par anthracyclines doivent bénéficier d'un bilan cardiovasculaire global avant la mise en place de la chimiothérapie. Ce bilan doit être le plus complet possible, permettra d'évaluer le risque de cardiotoxicité avant l'introduction de la chimiothérapie selon le score de risque HFA-ICOS (tableaux 3 et 4) et un traitement des facteurs de risque cardiovasculaires doit être mis en place si nécessaire [5].

Pour les patients devant recevoir des anthracyclines, l'évaluation préthérapeutique comprendra donc pour tous les patients :

1) un examen clinique complet

2) un électrocardiogramme (ECG) : L'évaluation de l'ECG est très importante pour les patients avant, pendant et après l'administration d'anthracyclines, en particulier pour les patients à haut risque, étant donné que l'identification précoce des arythmies peut améliorer leur pronostic [7]. Les contractions ventriculaires prématurées constituent l'arythmie la plus fréquente chez les patients recevant des anthracyclines et la tachycardie ventriculaire apparaît chez environ 73,9 % d'entre eux [17].

3) un bilan biologique (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, bilan lipidique, créatinine) permettant de détecter un facteur de risque méconnue ou non contrôlé, et un dosage de biomarqueurs : les troponines et les peptides natriurétiques.

Troponines : Le dosage de la troponine comme marqueur de toxicité précoce a fait l'objet de multiples études monocentriques avec des résultats parfois discordants. Il semble être prédictif non seulement d'une dysfonction VG mais aussi de la survenue d'événements cardiovasculaires péjoratifs, et ce surtout dans une population à haut risque de cardiotoxicité [18-22]. Un dosage de troponine après chaque cure

d'antracyclines pourra être proposé chez des patients recevant des doses supérieures à 250 mg/m² ou avec des facteurs de risque de cardiotoxicité [5]. Toute élévation de la troponine en cours de chimiothérapie doit être suivie d'une consultation de cardiologie pour éliminer toute autre cause d'élévation de la troponine (syndrome coronaire aigu, embolie pulmonaire...) et pour également évaluer la FEVG du patient [5].

Les peptides natriurétiques : BNP ou NT-ProBNP ont été utilisés comme biomarqueurs ; leur intérêt dans la détection précoce de la toxicité cardiaque des chimiothérapies est en cours d'évaluation avec des résultats contradictoires. 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. Ces résultats rendent difficile l'utilisation en routine des peptides natriurétiques [23-26].

4) **et une échocardiographie transthoracique (ETT)**: est l'examen de référence pour l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche [5,27]. Cette évaluation doit être réalisée par la méthode de Simpson biplan (classe IC) et si possible en échographie 3D (classe IB). La mesure du strain global longitudinal (SLG) du VG est également recommandée (classe IC). C'est une technique prometteuse qui permet une détection précoce d'une dysfonction VG infraclinique. La valeur normale de SLG est de $-20\% \pm 2\%$. Plusieurs études tendent à montrer qu'une baisse de SLG avant traitement semble être associée à un risque plus important de développer une cardiotoxicité [28-35].

L'examen échocardiographique doit être le plus complet possible et ne pas se limiter à l'estimation de la FEVG afin de permettre l'identification d'autres facteurs (par exemple valvulopathies significatives, altération de la cinétique segmentaire du ventricule gauche, élévation des pressions de remplissage) qui pourraient favoriser l'apparition d'une cardiotoxicité aux anthracyclines.

L'IRM cardiaque est à prévoir chez les patients peu échogènes (classe IIA) [5]. Elle permet la quantification des volumes et de la FEVG, permet également la détection précoce d'une cardiotoxicité [35, 36].

Après avoir démarré le traitement par anthracyclines, le schéma de surveillance varie selon le risque de cardiotoxicité du patient (Figure 2).

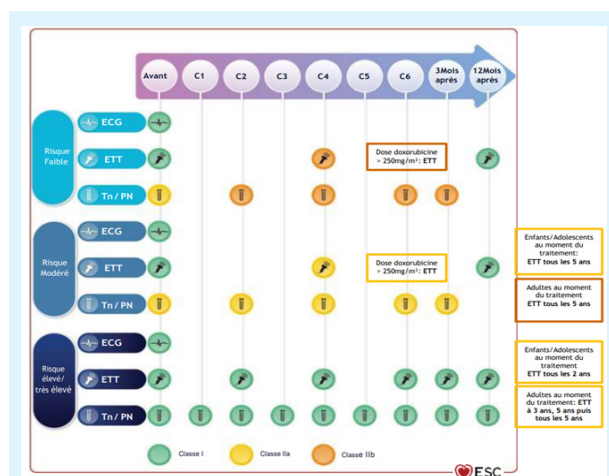


Figure 2. Algorithme de suivi pour un dépistage de la cardiotoxicité [5]

C : cure, ETT : échocardiographie transthoracique, PN : peptides natriurétiques (BNP ou NT-pro-BNP), Tn : troponines

Prévention de la cardiotoxicité aux anthracyclines

En prévention primaire, il est important de contrôler des facteurs de risque cardiovasculaire (Classe I) [5]. et ce, avant, pendant, et après le traitement anti-cancéreux. Il faudra donc traiter une HTA non connue ou mal contrôlée, en privilégiant un traitement par IEC/ARAII, traiter une dyslipidémie, un diabète, encourager l'arrêt du tabac. Il faudra également promouvoir dans cette population, la reprise ou la poursuite de l'activité physique [5,37].

Chez les patients à haut et très haut risque de cardiotoxicité, il est recommandé d'introduire un traitement par IEC/ARAII, bêtabloquants et statines (Classe IIa) [5].

Plusieurs études ont démontré le rôle protecteur des bloqueurs du système rénine- angiotensine-aldostérone [38-42], mais elles doivent être confirmées par des essais randomisés de plus grande envergure, en mettant l'accent sur les critères d'évaluation cliniquement pertinents tels que la mortalité et l'apparition d'une insuffisance cardiaque. Un suivi plus long est essentiel pour déterminer avec précision le degré de prévention de la cardiotoxicité réalisé par les IEC/ARA II.

Les bêta-bloquants ont un effet bien établi sur le traitement de l'insuffisance cardiaque, compte tenu de leur action neurohormonale, qui consiste à abaisser la fréquence cardiaque et à réduire les arythmies. En outre, certains bêtabloquants comme le carvedilol et le nébivolol présentent d'importantes propriétés antioxydantes qui épuisent les ROS et protègent contre les troubles

mitochondriaux, ce qui indique un fort potentiel pour éviter la cardiotoxicité induite par les anthracyclines [43]. Un essai clinique a rapporté que l'ajout de nébivolol chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par des anthracyclines a permis d'améliorer la FEVG, de réduire les diamètres d'extrémité systolique et d'extrémité diastolique du ventricule gauche et de diminuer les taux de BNP après 6 mois, par rapport au groupe témoin [44].

En outre, le traitement combiné par bêta-bloquants et IEC pourrait présenter une action synergique améliorée par rapport à la monothérapie, mais les résultats sont contradictoires d'une étude à l'autre [45,46].

Le bénéfice des statines dans la prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines n'est pas encore clairement établi. Il a été démontré selon des études rétrospectives que la prescription de statines a réduit de manière significative la cardiotoxicité chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline, en raison de leur impact sur les GTPases, entraînant la diminution de la production de dérivés réactifs de l'oxygène [47,48]. Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans la diminution de la FEVG par rapport à la valeur initiale. Deux études récentes prospectives randomisées, n'ont pas confirmé pas l'intérêt des statines pour prévenir la toxicité cardiaque des anthracyclines [49,50].

Il est également possible d'utiliser la dexrazoxane, chélateur du fer modulant la toxicité des anthracyclines sur le myocyte chez les patients à haut et très haut risque de cardiotoxicité (Classe IIa) [5]. Le dexrazoxane est capable de réduire la production de radicaux libres d'oxygène induite par les anthracyclines grâce à la séquestration et au remplacement du fer dans les sites de liaison des anthracyclines. En outre, de plus en plus d'études ont démontré que la suppression et la réduction de la topoisomérase II β causées par le dexrazoxane et son métabolite chélateur du fer ADR-925 jouent également un rôle important dans son effet cardioprotecteur [51].

Une discussion entre cardiologue et oncologue portera sur la possibilité d'utiliser des anthracyclines liposomales (Dexrazoxane), moins cardiotoxiques que les anthracyclines classiques (Classe I) [5].

Un schéma de surveillance clinique, biologique et échocardiographique doit être proposé et adapté selon le risque de cardiotoxicité du patient afin de dépister précocement la cardiotoxicité des anthracyclines [5] (Figure 3):

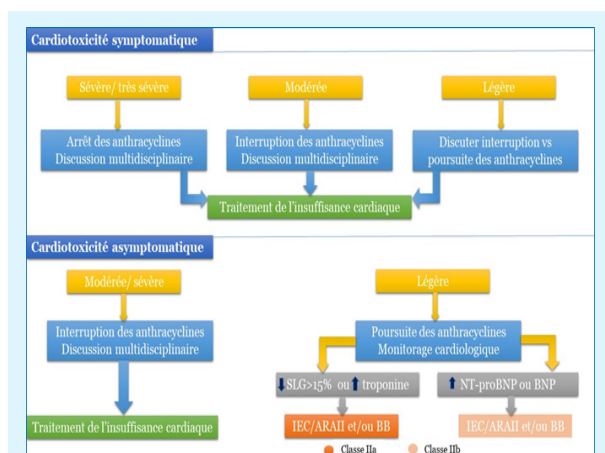


Figure 3. Démarche thérapeutique en cas de cardiotoxicité aux anthracyclines [5].

Chez les patients à bas risque : une ETT devra être réalisée 1 an après la fin du traitement (Classe I). Il n'est pas nécessaire de faire une surveillance des biomarqueurs cardiaques (Classe IIa).

Chez les patients à risque intermédiaire : une ETT devra être réalisée après 250 mg/m² (Classe IIa), puis 1 an après la fin du traitement (Classe I). Il conviendra de doser les biomarqueurs cardiaques toutes les 2 cures, et à 3 mois après la fin du traitement.

Chez les patients à haut et très haut risque : la surveillance sera renforcée avec une ETT toutes les 2 cures, puis à 3 et 12 mois après la fin du traitement. La surveillance des biomarqueurs se fera à toutes les cures, puis à 3 et 12 mois après la fin du traitement (Classe I).

Surveillance d'un patient sous anthracyclines au delà de 1 an suivant l'introduction des anthracyclines :

Une nouvelle évaluation des patients ayant reçu des anthracyclines se fera 1 an après la fin de la chimiothérapie, pour décider du schéma de surveillance des patients ayant survécu au cancer.

On reclassera à haut risque le patient ayant reçu plus de 250 mg/m² de doxorubicine, ou une association doxorubicine/radiothérapie, ayant développé une cardiotoxicité myocardique ou une cardiopathie au cours du traitement anti-cancéreux [5].

Il est recommandé, chez tous les patients ayant reçu un

traitement cardiotoxique, d'avoir un dépistage annuel des facteurs de risque cardiovasculaire.

Chez les patients à haut ou très haut risque, on y ajoutera la réalisation d'une échographie cardiaque à 1, 3 et 5 ans de la fin du traitement, puis tous les 5 ans (classe IIa) [5].

Chez les patients à risque intermédiaire, une ETT pourrait se discuter tous les 5 ans (Classe IIb).

Les recommandations européennes insistent aussi sur la surveillance des patients ayant reçu des anthracyclines dans l'enfance ou l'adolescence, population à haut risque de cardiotoxicité.

Chez les patients ayant reçu 100-250 mg/m² de Doxorubicine, ou une association doxorubicine / radiothérapie, une ETT devra être réalisée tous les 5 ans, en plus d'un dépistage annuel des facteurs de risque cardiovasculaire (Classe IIa). Elle sera réalisée tous les 2 ans chez les patients ayant reçu plus de 250 mg/m² ou une association radiothérapie/doxorubicine, avec des doses plus importantes [5] (Fig 3).

Prise en charge des patients avec une cardiotoxicité aux anthracyclines

En cas de cardiotoxicité aux anthracyclines, la prise en charge cardiologique et la poursuite de la chimiothérapie doivent être discutées en fonction de la sévérité de la cardiotoxicité.

Les patients ayant une cardiotoxicité symptomatique ou asymptomatique modérée doivent bénéficier d'un traitement adapté et optimisé de l'insuffisance cardiaque.

Chez les patients ayant une cardiotoxicité légère asymptomatique, la mise en place d'un traitement cardioprotecteur peut se discuter, notamment en présence d'une baisse significative du SLG et/ou d'une augmentation des troponines [5].

En ce qui concerne la chimiothérapie, le traitement par anthracyclines est arrêté en cas de cardiotoxicité modérée à sévère, avec reprise possible en cas de cardiotoxicité modérée en fonction de l'amélioration du tableau cardiologique et après discussion multidisciplinaire [5].

Le suivi cardiologique de ces patients doit être évalué en fonction de la gravité de la dysfonction ventriculaire gauche, des symptômes, et adapté au contexte clinique de chaque patient.

Le traitement de la cardiomyopathie toxique en tant

que telle repose sur les mêmes principes que celui des insuffisances cardiaques chronique « classique » [52]: IEC, bêtabloquants, antagoniste des récepteurs de l'Aldostérone, inhibiteurs de la SGLT2. Le pronostic péjoratif attaché à la cardiopathie toxique aux anthracyclines s'est amélioré grâce à l'utilisation de ces classes thérapeutiques. Il est important de débiter ce traitement le plus précocement possible après la détection de l'atteinte myocardique pour améliorer le pronostic [5].

La figure 3 montre un diagramme de flux avec les indications sur la conduite à tenir en cas de découverte d'une cardiotoxicité aux anthracyclines pendant le suivi.

CONCLUSION

Une concertation entre cardiologue et oncologue est indispensable avant tout traitement par anthracyclines. La détection des patients à risque de toxicité cardiaque est fondamentale, permettant un suivi plus intense et plus fréquent pour dépister, le plus précocement possible, une cardiotoxicité afin de mettre en place un traitement cardioprotecteur le plus tôt possible, permettant ainsi, dans la plupart des cas, de stopper ou de réduire la cardiotoxicité et d'éviter l'arrêt non nécessaire de la chimiothérapie.

REFERENCES

1. Tantawy M, Pamittan FG, Singh S, et al. Epigenetic changes associated with anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Transl Sci* 2021;14:36–46.
2. 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
3. .Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 2015; 131:1981-1988.
4. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity. *Heart*, 2018;104:971-977.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology

- developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 May 7;44(18):1621.
6. Bhagat, A., Kleinerman, E.S. (2020). Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. In: Kleinerman, E.S., Gorlick, R. (eds) *Current Advances in Osteosarcoma*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1257. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-43032-0_15.
 7. Qiu Y, Jiang P, Huang Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring, and prevention. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Dec 19;10:1242596. doi: 10.3389/fcvm.2023.1242596.
 8. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639–42.
 9. Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, Silberman S, Reuther S, Priebe W. Anthracycline-induced cardiotoxicity - are we about to clear this hurdle? *Eur J Cancer*. 2023 May;185:94-104. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.019.
 10. Sobczuk P, Czerwinska M, Kleibert M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system – from molecular mechanisms to therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2022;27:296–319.
 11. Eschenhagen T, Force T, Eweer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the heart failure association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1–10.
 12. Cardinale D, Cipolla CM. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: importance of early detection. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:1297–9.
 13. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla M. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:26, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>.
 14. P. Gibelin. Cardiomyopathies aux anthracyclines : détection des patients à risque (résultats de l'observatoire national OFECPACA). *Bull Acad Natl Med*, 2022 ; 206 :676-683.
 15. Varghese SS, Eekhoudt CR, Jassal DS. Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in woman with breast cancer. *Mol Cell Biochem* 2021;476:3099-109.
 16. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, et al. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978;88:168-75.
 17. Mazur M, Wang F, Hodge DO, Siontis BL, Beinborn DS, Villarraga HR, et al. Burden of cardiac arrhythmias in patients with anthracycline-related cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. (2017) 3:139–50.
 18. Cardinale D, Sandri M, Colombo A, et al. Prognostic value of Troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients under-going high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;09:2749-54.
 19. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Laman-tia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:517-22.
 20. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:1042–1049.
 21. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145–153.
 22. Xue K, Gu JJ, Zhang Q, Liu X, Wang J, Li XQ, et al. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget* 2016; 7:32519–32531.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. De Almeida Gripp 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.
 31. 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.
 32. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*, 2018;18:1037.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Muehlberg F, Funk S, Zange L et al. Native myocardial T1 time can predict development of subsequent anthracycline-induced cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*, 2018;5:620-629.
 37. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504–1524.
 38. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e997–e1012.
 39. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: the international CardioOncology society-one trial. *Eur J Cancer*. (2018) 94:126–37. 10.1016/j.ejca.2018.02.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 40. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. (2016) 37:1671–80. 10.1093/eurheartj/ehw022 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 41. Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, Yazdani J. Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol*. (2017) 17:130–9. 10.1007/s12012-016-9365-z [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 42. Gupta V, Kumar Singh S, Agrawal V, Bali Singh T. Role of ACE inhibitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Blood Cancer*. (2018) 65:e27308.
 43. Długosz-Danecka M, Gruszka AM, Szmit S, Olszanecka A, Ogórka T, Sobociński M, et al. Primary cardioprotection reduces mortality in lymphoma patients with increased risk of anthracycline cardiotoxicity, treated by R-CHOP regimen. *Chemotherapy*. (2018) 63:238–45.
 44. Graffagnino J, Kondapalli L, Arora G, Hawi R, Lenneman CG. Strategies to prevent cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol*. (2020) 21:32. 10.1007/s11864-020-0722-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 45. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya

- EG, Akpek M, et al. Rotective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol.* (2013) 167:2306–10.
46. Bosch X, Sitges M, Rovira M, Ortiz-Pérez JT, Esteve J. Reply: enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies. *J Am Coll Cardiol.* (2013) 62:2452.
47. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, De Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left ventricular dysfunction with enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol.* (2013) 61:2355–62.
48. Titus A, Cheema HA, Shafiee A, Seighali N, Shahid A, Bhanushali KB, Kumar A, Khan SU, Khadke S, Thavendiranathan P, Hundley WG, Scherrer-Crosbie M, Nohria A, Neilan TG, Dani SS, Nasir K, Ganatra S. Statins for Attenuating Cardiotoxicity in Patients Receiving Anthracyclines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Oct;48(10):101885. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101885.
49. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction , The STOP-CA Randomized Clinical Trial, Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, et al., *JAMA.* 2023 Aug 8;330(6):528-536. doi: 10.1001/jama.2023.11887. PMID: 37552303; PMCID: PMC10410476.
50. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023 Sep 20;9(6):515-525. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad031.
51. Hundley WG, D'Agostino R Jr, Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment. *NEJM Evid.* 2022 Sep;1(9):10.1056/evidoa2200097.
52. Jirkovský E, Jirkovská A, Bavlovič-Piskáčková H, Skalická V, Pokorná Z, Karabanovich G, et al. Clinically translatable prevention of anthracycline cardiotoxicity by dexrazoxane is mediated by topoisomerase II Beta and not metal chelation. *Circ Heart Fail.* (2021) 14:e008209.
53. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48):4901.