

PRÉVENTION DE LA CARDIO-TOXICITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE :

APPORT DE LA PRISE EN CHARGE CARDIO-ONCOLOGIQUE

MOONEN M (1)

RÉSUMÉ : Admettre les effets secondaires d'un traitement, qu'il soit médical, chirurgical ou radiothérapique, est inévitable, mais impose de les évaluer en intégrant la gravité de l'affection pour laquelle ils sont prescrits. Leur dépistage, leur prévention et leur prise en charge font partie intégrante du traitement d'un cancer. Dans cette revue, nous ferons la synthèse de l'apport à cette démarche d'une discipline récente, la cardio-oncologie. L'irradiation cardiaque est incontournable lors du traitement de plusieurs cancers au premier rang desquels le cancer du sein gauche. Dès qu'elle est envisagée, il est essentiel d'évaluer les facteurs de risque de chaque patient et d'organiser leur prise en charge éventuelle. En effet, si les progrès techniques ont permis la disparition des complications cardiaques aiguës de la radiothérapie, ce n'est encore pas le cas des complications différées qui peuvent survenir de nombreuses années après l'irradiation. D'où la nécessité de «drapeaux rouges» et d'un suivi régulier systématique. Ces complications, rarement isolées, concernent tous les aspects de la cardiologie : troubles du rythme, valvulopathies, insuffisance cardiaque, maladies coronaires et atteintes péri-cardiques.

MOTS-CLÉS : *Cardio-oncologie - Cardio-toxicité - Radiothérapie - Prévention - Effets secondaires*

PREVENTION OF RADIOTHERAPY-RELATED CARDIOTOXICITY : BENEFITS OF A SPECIALIZED CARDIO-ONCOLOGIC ASSESSMENT AND FOLLOW-UP

SUMMARY : To accept the toxic side effects of any treatment, whether medical, surgical or radiotherapeutic, cannot be avoided but implies to evaluate them taking into account the severity and prognosis of the disease that is concerned. Screening, preventing and treatment of these side effects are an integral aspect of the treatment of cancers. We will here review the contribution of the cardio-oncology, a recently emerged medical specialty. Cardiac irradiation cannot be avoided when treating several cancers, most frequently left sided breast cancer. As soon as radiotherapy is considered, it is of prime importance to evaluate each patient's risk factors and to handle them. If technical progresses have led to the complete disappearance of acute side effects of radiotherapy, this is not true for the delayed ones that may occur many years after the irradiation. Hence the need for «red flags» and for a systematic follow-up. Cardiac complications of left breast irradiation concern all aspects of cardiology: diseases of cardiac rhythm, valvulopathies, heart failure, coronary and pericardial disorders.

KEYWORDS : *Cardio-oncology - Cardiotoxicity - Radiotherapy - Prevention - Side effects*

INTRODUCTION

On sait désormais que les survivants d'un cancer, dont le traitement impose une irradiation cardiaque, sont confrontés à deux incertitudes : la récurrence et la survenue d'une affection cardiovasculaire. S'agissant de la récurrence, les protocoles de suivi sont parfaitement standardisés et organisés au sein des services d'Oncologie médicale. Par contre, on sous-estime encore trop souvent le risque accru de maladies cardiovasculaires et, en conséquence, les patients ne bénéficient pas systématiquement d'une évaluation de ce risque ni, *a fortiori*, d'une prise en charge adaptée. Cette problématique justifie et a imposé l'émergence de la nouvelle discipline que constitue la cardio-oncologie dont il est actuellement inconcevable qu'elle ne soit pas intégrée à toute prise en charge des patients

cancéreux, et ceci vaut tant pour la radio-oncologie qui sera envisagée ici, que pour la chimio-oncologie (1).

L'augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires chez les survivants d'un cancer s'explique notamment par l'effet cardio-toxique de certains traitements oncolytiques et, notamment, de la radiothérapie.

Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans cette toxicité cardiaque de la radiothérapie, et de la façon dont elle se manifeste, a progressivement permis d'établir des stratégies de prévention efficaces visant à réduire au minimum cette toxicité, tout en garantissant au maximum l'efficacité antitumorale de la technique.

Dans cette revue, délibérément concise, seront successivement abordés les maladies cardiaques radio-induites («radiation-induced heart diseases»), les stratégies actuelles pour les prévenir et, enfin, les aspects spécifiques de leur prise en charge telle qu'organisée au sein des services de cardio-oncologie. Donc, prévenir chaque fois que c'est possible et traiter quand la prévention est prise en défaut.

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

LES MALADIES CARDIAQUES RADIO-INDUITES

Les études observationnelles ont attiré l'attention sur le risque accru de maladies cardiovasculaires à distance de l'exposition à la radiothérapie (2, 3). Ce risque ne concerne que les patients ayant bénéficié d'un traitement au cours duquel le cœur a inévitablement été exposé aux radiations, car situé à proximité des volumes cibles, le plus souvent dans le cadre de traitements par radiothérapie, adjuvante, exclusive ou complémentaire, de cancers du sein, du poumon, de l'œsophage ou encore de lymphomes. Il s'agit donc d'une toxicité locorégionale.

À ce titre, on fait classiquement référence au travail de Darbi et coll. (4). Il s'agit d'une étude cas-témoin de la survenue d'événements coronariens majeurs chez 2.168 femmes traitées en Suède et au Danemark, entre 1958 et 2001, par radiothérapie pour néoplasie mammaire. Cette étude a permis d'énoncer deux constatations d'importance capitale. Premièrement, le taux d'événements coronariens majeurs (infarctus du myocarde, revascularisation myocardique et décès liés à une cardiopathie ischémique) augmente de façon linéaire avec la dose moyenne délivrée au cœur, soit de 7,4 % par Gy, sans aucun seuil («no safe dose»). L'augmentation a commencé au cours des cinq premières années après la radiothérapie et s'est poursuivie au cours de la troisième décennie après celle-ci. Il s'agit donc d'une cardio-toxicité différée. Deuxièmement, les femmes qui présentaient des

facteurs de risque cardiovasculaire au moment du traitement radiothérapique avaient un risque d'événements majoré par un facteur 2 et celles qui étaient porteuses d'une maladie coronarienne préalable voyaient leur risque multiplié par 6.

La cardio-toxicité de la radiothérapie dépend de la dose cumulée administrée, elle-même fonction du nombre de séances prescrites et de la dose par séance. En outre, et ceci ne peut être négligé, cette toxicité est potentialisée par l'administration concomitante d'une chimiothérapie adjuvante si celle-ci est, elle aussi, associée à une cardio-toxicité potentielle comme c'est, par exemple, le cas des anthracyclines ou des anti-HER2. Comme évoqué ci-dessus, les manifestations cliniques sont exceptionnelles au moment du traitement et surviennent quasi exclusivement après un long délai (5) (**Figure 1**). Notion importante, toutes les structures myocardiques sont susceptibles d'être concernées, certaines probablement davantage que d'autres. Le spectre des présentations cliniques de ces cardiopathies radio-induites inclut, dès lors, des atteintes péricardiques (épanchement péricardique chronique, péricardite constrictive), coronaires (maladie coronarienne sténosante ou non sténosante), valvulaires (insuffisances et sténoses des valves cardiaques, principalement au niveau du cœur gauche), myocardiques (insuffisance cardiaque tant à fraction d'éjection ventriculaire préservée que réduite), et des troubles rythmiques, principalement des troubles conductifs. Si ces manifestations peuvent survenir isolément, elles sont, le plus souvent, cumulées chez un même patient. Bref,

Figure 1. La problématique de la cardio-toxicité tardive : la latence

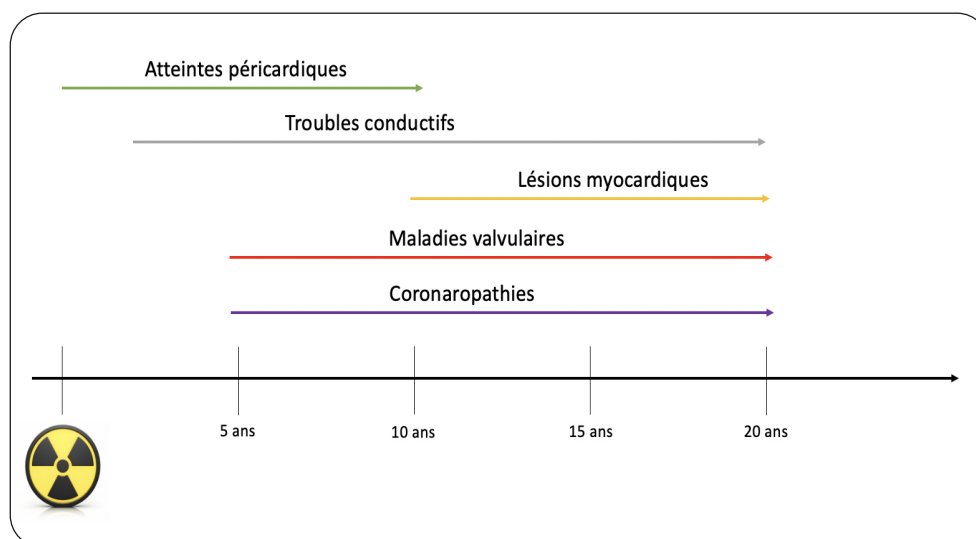
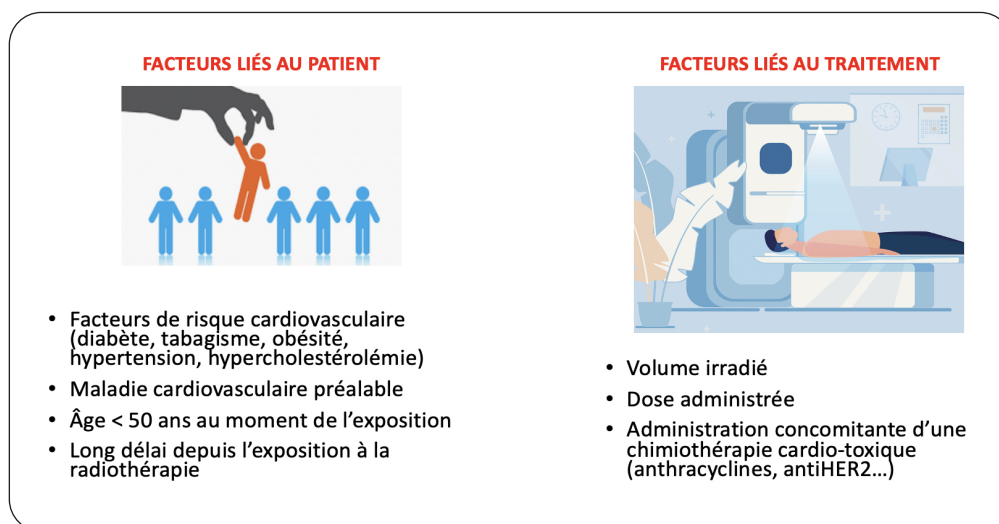
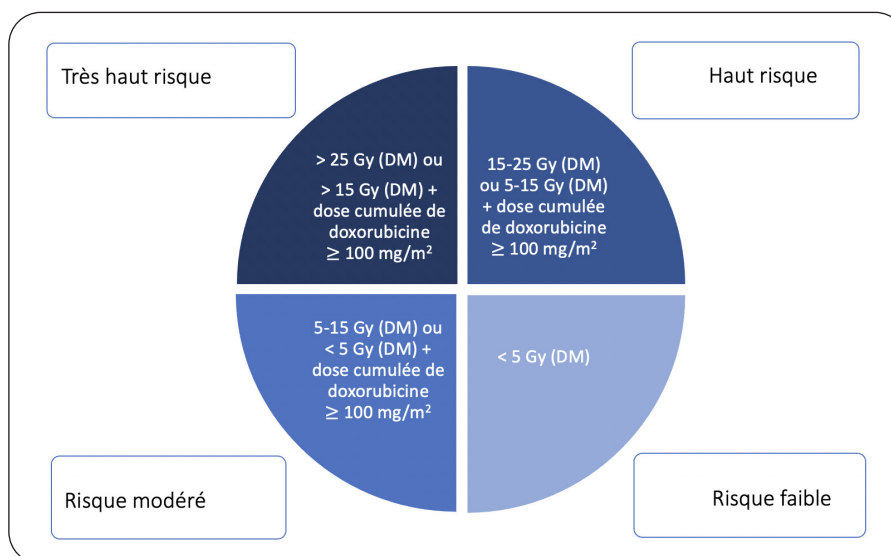


Figure 2. Facteurs de risque des cardiopathies radio-induites**Figure 3. Risque de cardio-toxicité en fonction des doses de radiothérapie**

cette cardio-toxicité est, à elle seule, un traité de cardiologie.

Les facteurs de risque de cardio-toxicité sont maintenant bien identifiés. On peut les classer de la façon suivante : ceux liés au patient et ceux dépendant du traitement (Figure 2). La Société Européenne de Cardiologie, dans ses premières et récentes recommandations ayant trait à la cardio-oncologie, propose une stratification du risque en fonction de la dose reçue (Figure 3) (6). Il est pour cela préconisé de se baser sur la dose moyenne délivrée au cœur plutôt que sur la dose prescrite, car celle-ci ne rend

pas compte, de façon suffisamment précise, de l'exposition cardiaque. Quand cette information n'est pas disponible, des équivalences de doses prescrites sont alors proposées.

PHYSIOPATHOLOGIE DES CARDIOPATHIES RADIO-INDUITES

Les atteintes cardiaques secondaires à la radiothérapie peuvent se manifester sous la forme d'une péricardite aiguë ou d'une myo-cardite au moment de l'exposition, mais cette

dernière présentation est devenue exceptionnelle en raison des progrès techniques. Le plus souvent, il s'agit de manifestations différées, survenant généralement plus de 10 ans après le traitement. Les mécanismes physiopathologiques impliqués ne sont encore que partiellement compris et relèvent du domaine général de la radiobiologie.

Schématiquement, au niveau endothélial, les dommages générés par la radiothérapie résultent de l'infiltration par des cellules immunitaires et d'une réponse inflammatoire aiguë, aboutissant *in fine* à un processus que l'on pourrait qualifier d'athérosclérose accélérée. L'atteinte macrovasculaire coronaire secondaire à la radiothérapie est donc très semblable à l'athérosclérose, mais il faut souligner qu'ici, les lésions apparaissent plus longues, plus concentriques et avec une distribution anatomique particulière : typiquement, la coronaire droite en cas d'irradiation des chaînes ganglionnaires mammaires internes et l'artère interventriculaire antérieure moyenne et distale, de même que les branches diagonales en cas d'irradiation thoracique ou mammaire gauches (7). Le tronc commun et l'artère interventriculaire antérieure proximale apparaissent relativement protégés en raison de leur localisation plus postérieure. Au niveau du myocarde, on rapporte des dommages à l'ADN et aux mitochondries des cardiomyocytes, avec, pour conséquence, la production de radicaux libres et l'activation de voies de signalisation intracellulaire aboutissant à l'apoptose. Le milieu pro-inflammatoire favorise la différenciation précoce de fibroblastes responsables de dépôts de collagène, eux-mêmes responsables de la fibrose progressive du myocarde. Celle-ci conduit à la réduction de la densité capillaire et au développement d'une insuffisance cardiaque pouvant être tant de type fraction d'éjection réduite que préservée, autrement dit, tant diastolique que systolique.

Au niveau valvulaire, les lésions typiques sont l'épaississement des feuillets valvulaires, la fibrose et les calcifications. Les valvules cardiaques gauches sont plus fréquemment concernées avec soit une prépondérance de régurgitations par rapport aux sténoses, soit une combinaison des deux.

COMMENT PRÉVENIR LE RISQUE DE CARDIOPATHIE RADIO-INDUITE ?

L'objectif de la démarche est de limiter au maximum le risque de complications cardiovas-

culaires de la radiothérapie, sans hypothéquer son efficacité oncolytique.

Logiquement, pour réduire au maximum l'exposition du cœur aux radiations, la réduction de la dose prescrite a été une des premières mesures envisagées dès lors que, et comme mentionné ci-dessus, il est établi qu'il existe une relation linéaire entre la dose d'irradiation et le risque d'événements cardiovasculaires et qu'il n'y a pas de valeur seuil. De ce constat découle l'importante de délivrer la dose minimale efficace. En parallèle, les avancées technologiques, telles que la radiothérapie conformationnelle 3D, la radiothérapie à intensité modulée et la photonothérapie, ont permis de réduire les volumes irradiés. Par exemple, en ce qui concerne la prise en charge du lymphome, l'évolution de «extended field radiation therapy» vers «involved-field radiation therapy», puis «involved-node», a permis de réduire d'environ trois fois la dose à laquelle le cœur est exposé.

Finalement, la technique d'irradiation en inspiration bloquée («Deep Inspiratory Breath Hold» ou DIBH), préconisée maintenant notamment dans la prise en charge des néoplasies mammaires gauches quand le cœur se situe dans le champ d'irradiation, se révèle très intéressante. Cette technique exploite la notion physiologique classique selon laquelle pendant l'inspiration, l'augmentation du volume pulmonaire combinée à l'aplatissement du diaphragme déplace le cœur vers le centre du thorax, donc l'éloigne de la paroi thoracique et du sein irradié. Cette technique diminuerait la dose d'irradiation cardiaque de 25 à 67 % selon les études et les dispositifs (8).

Il faut toutefois souligner qu'en raison du long délai entre exposition à l'irradiation et survenue des complications, les effets protecteurs de ces nouvelles techniques, que l'on peut raisonnablement anticiper, doivent encore être confirmés et quantifiés par des études portant sur des cohortes suffisamment larges de patients suivis suffisamment longtemps.

À souligner ici l'intérêt croissant pour une prise en charge pharmacologique préventive de la toxicité des radiations ionisantes. Différents travaux suggèrent, en effet, une efficacité cardioprotectrice de traitements tels que les statines, les inhibiteurs de conversion de l'angiotensine, des antioxydants et la metformine, mais ces données sont, en l'état, cantonnées au stade préclinique, et doivent encore être confirmées sur des séries de patients exposés à la radiothérapie thoracique gauche (8).

STRATÉGIE DE DÉPISTAGE

À partir du moment où le massif cardiaque se situe dans le champ d'irradiation, le risque de développer une cardiopathie radio-induite persiste à vie et, en outre, augmente avec les années. Les stratégies de dépistage s'appliquent en conséquence au long cours et d'aucune façon, elles ne peuvent se limiter à une évaluation initiale.

Les patients exposés à une radiothérapie thoracique gauche doivent bénéficier annuellement, à l'occasion des suivis oncologiques, d'une anamnèse et d'un examen clinique orientés vers la recherche d'une éventuelle cardio-toxicité. Cette attitude est particulièrement indispensable chez les patientes jeunes dont l'espérance de vie est longue. Compte tenu de l'importance démontrée des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels dans la survenue d'événements cardiovasculaires post-radiothérapie, il est dès lors recommandé de les dépister. Ceux-ci doivent être pris en charge en se fondant sur les recommandations en vigueur. En l'état, les cibles thérapeutiques sont identiques à celles de la «population générale», par défaut de données scientifiques prouvant un bénéfice supplémentaire d'une cible précise, comme cela pourrait être le cas à l'avenir, par exemple pour la prise en charge pharmacologique d'une dyslipidémie.

Si le patient, ou plus souvent la patiente, rapporte des symptômes compatibles avec une atteinte cardiaque, ou en présence d'anomalies à l'examen clinique, il est recommandé de l'adresser pour une mise au point comprenant une échocardiographie, idéalement lors d'une consultation dans une clinique de cardio-oncologie ou, au moins, chez un cardiologue ayant un tropisme pour cette nouvelle discipline.

Dans le cas de patients asymptomatiques et à très haut risque de cardio-toxicité - définie par une dose moyenne au cœur > 25 Gy (équivalent à une dose prescrite ≥ 35 Gy) ou l'administration concomitante d'une dose moyenne au cœur > 15-25 Gy et avec une chimiothérapie à base d'anthracyclines (doxorubicine ≥ 100 mg m² ou équivalent) - une évaluation cardiologique est indiquée 1, 3 et 5 ans après l'irradiation, puis tous les 5 ans. En ce qui concerne la recherche d'une maladie coronarienne sténosante, l'échocardiographie de stress est actuellement préconisée. Néanmoins, le coronaroscanner est prescrit de plus en plus souvent dans cette indication car il permet, outre la recherche d'une maladie coronarienne sténosante, l'identification de lésions non sténosantes, ce qui permet de

restratifier le risque cardiovasculaire et de définir de nouvelles cibles pour la prise en charge des facteurs de risque (6, 8). Pour ce qui est du diagnostic des atteintes valvulaires, myocardique et péricardique, une échocardiographie constitue l'examen de choix, l'IRM cardiaque étant réservée aux patients dont l'échogénicité est imparfaite.

STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE

Si, globalement, la prise en charge des cardiopathies radio-induites s'appuie sur les recommandations en vigueur pour la prise en charge de ces affections dans la population générale, des spécificités existent toutefois et méritent d'être soulignées.

Chez les patients qui ont été traités par radiothérapie thoracique, une réflexion approfondie sur la stratégie de prise en charge interventionnelle de ces complications différées (chirurgie conventionnelle *versus* techniques percutanées) doit être menée. En effet, la chirurgie cardiaque après radiothérapie médiastinale est associée à une mortalité accrue, tant à court qu'à long termes, mortalité sous-estimée par les scores prédictifs du risque de mortalité préopératoire, par exemple l'Euroscore II (9). La liste des complications qui pèsent sur la chirurgie thoracique ouverte est bien connue : il s'agit du retard de cicatrisation cutanée ou de consolidation sternale, du risque hémorragique en raison de la fibrose médiastinale, du risque de défaillance myocardique post-opératoire en raison de la fibrose péricardique et myocardique, du retard d'extubation, conséquence des séquelles pulmonaires de l'irradiation, ou encore des risques liés aux atteintes combinées (pathologies valvulaires et coronaires) imposant des interventions longues et complexes.

Les progrès de la cardiologie interventionnelle permettent, désormais, de prendre en charge ces patients antérieurement réfutés pour une chirurgie cardiaque. Par exemple, dans le cas des patients atteints de sténose aortique sévère radio-induite et chez qui la chirurgie conventionnelle est contre-indiquée, le remplacement valvulaire aortique percutané (TAVR) est une approche alternative, avec une faisabilité élevée, un risque acceptable, une faible mortalité périprocédurale et une efficacité clinique importante (10).

CONCLUSION

Chacun conviendra que dépister et prévenir sont, en pratique médicale, et singulièrement en oncologie, des démarches essentielles. C'est un truisme. Dépister et prévenir s'appliquent aussi aux complications des traitements du cancer, et notamment de la radiothérapie dont il est question ici. Délibérément, nous avons insisté surtout sur la prévention et le dépistage de ces complications cardio-oncologiques plutôt que sur la prise en charge de cardiopathies avérées qui peuvent concerner tous les domaines de la cardiologie : troubles rythmiques, valvulopathies, cardiomyopathies, atteintes coronaires et péricardiques.

Le recours à la cardio-oncologie doit être initial et non différé et tardif, préventif pour ne pas être thérapeutique. Si l'on devait résumer le message de cette brève revue, nous écririons volontiers en admettant le caractère délibérément provoquant de la formule : «Guérir une patiente d'un cancer du sein et la contraindre à une greffe cardiaque dix ou quinze ans plus tard n'est pas un succès. Ce destin peut désormais être prévenu».

BIBLIOGRAPHIE

1. Moonen M, Nguyen Trung ML, Deneye M, Lancellotti P. Cardio-oncologie, pourquoi est-ce une nouvelle spécialité ? *Rev Med Liege* 2021;**76**:408-12.
2. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:1007-17.
3. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;**339**:b4606.
4. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;**368**:987-98.
5. Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, et al. Association of breast cancer irradiation with cardiac toxic effects: a narrative review. *JAMA Oncol* 2021;**7**:924-32.
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 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;**43**:4229-361.
7. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;**30**:380-6.
8. Mitchell JD, Chic DA, Morgia M, et al. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the international cardio-oncology society. *JACC CardioOncol* 2021;**3**:360-80.
9. Dolmazi O, Farag E, Boekholdt S, et al. Outcomes of cardiac surgery after mediastinal radiation therapy: a single-center experience. *J Card Surg* 2020;**35**:612-9.
10. Dijos M, Reynaud A, Leroux L, et al. Efficacy and follow-up of transcatheter aortic valve implantation in patients with radiation-induced aortic stenosis. *Open Heart* 2015;**2**:e000252.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Moonen M, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : m.moonen@chuliege.be